

*Darstellung pharmakologisch relevanter  
Indirubin-N-glykoside und deren Analoga*

DISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Stefanie Libnow, geb. am 23.06.1981 in Malchin  
aus Rostock

Rostock, im September 2008



Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 2006 bis September 2008 am Institut für Chemie an der Universität Rostock angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter Langer, Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Beller, Catalysis Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller, Heinrich Heine Universität Düsseldorf



## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Peter Langer für die Aufnahme in den Arbeitskreis und die Bereitstellung des interessanten Themas, sowie für die hervorragende Betreuung und die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Anfertigung meiner Dissertation bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitgliedern der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Peter Langer sowie den Mitgliedern des ehemaligen Arbeitskreises um Prof. Dr. Ralf Miethchen für das angenehme und freundschaftliche Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft. Hervorheben möchte ich hierbei insbesondere Dr. Martin Hein und Consti, die stets ein offenes Ohr für meine Fragen und Probleme hatten und mich tatkräftig unterstützt haben und ebenfalls Katrin Marie Driller und Martin Becker für die Beisteuerung wertvoller Ergebnisse im Rahmen ihrer Diplomarbeiten. An dieser Stelle sei außerdem Claudia Vinke erwähnt, die mir eine große Unterstützung im präparativen Arbeiten war. Für die lustige Büroatmosphäre möchte ich mich weiterhin bei Thomas Pundt und Anne Hallmann bedanken.

Für die hilfsbereite Zusammenarbeit danke ich allen Mitarbeitern des Servicebereichs am Institut für Chemie und des Leibniz-Instituts für Katalyse e.V. wie Frau Schimanski, Frau Niemann, Frau Pries und Frau Dr. Fischer.

Für die Lösungen der zahlreichen Röntgenkristallstrukturanalysen möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Helmut Reinke, Herrn Prof. Dr. Martin Köckerling und Anki bedanken.

Besonderer Dank gilt ebenfalls Dr. Dirk Michalik für die Anfertigung der zahlreichen 2D NMR – Spektren sowie der großen Unterstützung bei der Auswertung selbiger und außerdem Dr. Michael Lalk für die biologischen Testungen.

Nicht vergessen werden sollen die Menschen, welche die 8 Jahre hier in Rostock so angenehm und unterhaltsam gemacht haben (u. a. Anne, Anki, Consti, Henning, Henry, Jay, Katti, die Manns, Opa Pundt, Resi, Schiene) .... Danke für die schöne Zeit!

Zu guter letzt möchte ich mich bei meiner Familie für die finanzielle und moralische Unterstützung bedanken.



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>ZIELSTELLUNG</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>THEORETISCHER TEIL</b> .....	<b>7</b>
3.1	INDOL UND SEINE OXIDATIONSPRODUKTE .....	7
3.2	INDIGOIDE BISINDOLE .....	10
3.2.1	<i>Glykosidierte Indigoide</i> .....	11
3.3	<i>N</i> -GLYKOSIDIERTE INDIRUBIN-DERIVATE .....	13
3.3.1	<i>Indirubin-N'</i> -glykoside .....	13
3.3.1.1	Darstellung der Isatin- <i>N</i> -glykoside, der Schlüsselverbindungen .....	14
3.3.1.2	Darstellung von Indirubin- <i>N'</i> -glykosiden .....	16
3.3.1.4	NMR-Experimente .....	20
3.3.1.4	Darstellung von Indirubin-3-monoximen .....	22
3.3.2	<i>Indirubin-N</i> -glykoside .....	24
3.3.2.1	Darstellung von <i>N</i> -Glykosylindoxylacetat .....	24
3.3.2.2	Darstellung von Indirubin- <i>N</i> -glykosiden .....	27
3.4	HETEROANALOG E INDIRUBIN- <i>N'</i> -GLYKOSIDE .....	29
3.4.1	<i>Sauerstoff-Analoga</i> .....	29
3.4.2	<i>Schwefel-Analoga</i> .....	32
3.4.3	<i>Kohlenstoff-Analoga</i> .....	35
3.5	HETEROANALOG E ISOINDIGO- <i>N</i> -GLYKOSIDE .....	38
3.5.1	<i>Sauerstoff-Analoga</i> .....	38
3.5.2	<i>Schwefel- und Kohlenstoff-Analoga</i> .....	42
3.6	ANDERE 3-SUBSTITUIERTE OXINDOL- <i>N</i> -GLYKOSIDE .....	44
3.7	<i>N</i> -GLYKOSIDIERTE INDOLOCHINOXALINE .....	47
3.7.1	<i>Allgemeines</i> .....	47
3.7.2	<i>Darstellung der N-glykosidierten Indolochinoxaline</i> .....	50
3.7.3	<i>Desacetylierung</i> .....	53
3.8	FLUORIERT E PYRAZOLYLINDOL- <i>N</i> -GLYKOSIDE .....	54
3.8.1	<i>Darstellung der Ausgangsstoffe</i> .....	54
3.8.2	<i>Synthese von N-glykosidierten Pyrazoly lindolen</i> .....	58
3.8.3	<i>Desacetylierung</i> .....	60
3.9	PHARMAKOLOGISCHE TESTUNGEN .....	61
3.9.1	<i>Indirubin-N'</i> -glykoside .....	61
3.9.2	<i>Indolochinoxalin-N-glykoside</i> .....	62
3.9.3	<i>Andere</i> .....	62
<b>4</b>	<b>AUSBLICK</b> .....	<b>64</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b> .....	<b>69</b>
6.1	ALLGEMEINE ARBEITSTECHNIKEN UND GERÄTE .....	69
6.2	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN .....	71
6.3	VERBINDUNGEN AUS VERÖFFENTLICHUNGEN .....	76
6.4	SPEZIELLE SYNTHES EN UND CHARAKTERISIERUNG DER VERBINDUNGEN .....	78
6.4.1	<i>Indirubin-N'</i> -glykoside .....	78
6.4.2	<i>Indirubin-N</i> -glykoside .....	80
6.4.3	<i>Heteroanalog e Indirubin-N'</i> -glykoside .....	88
6.4.4	<i>Heteroanalog e Isoindigo-N-glykoside</i> .....	103
6.4.5	<i>Andere 3-substituierte Oxindol-N-glykoside</i> .....	112
6.4.6	<i>Fluorierte Pyrazoly lindol-N-glykoside</i> .....	125
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>132</b>





## 1 Einleitung

Ein wichtiges und essentielles Feld der organischen Chemie stellt die Entwicklung neuer pharmakologisch relevanter Wirkstoffe dar. Ebenso spielt die Weiterentwicklung und Modifizierung bekannter Medikamente – unter anderem vor dem Hintergrund der vermehrt auftretenden Antibiotika-resistenten Bakterien – eine große Rolle.<sup>1,2</sup> Häufig wird von bereits aus der Natur bekannten Verbindungen ausgegangen, die zuerst aus dem natürlichen Material isoliert und dann im Labor synthetisiert werden. Weiterhin ist bekannt, dass eine Vielzahl von Heterozyklen hohe biologische Aktivität aufweist. Dabei sind Heterozyklen mit einem Indolfragment von außerordentlichem Interesse, wie beispielsweise substituierte Indolochinoxaline<sup>3</sup>, Indolo[2,3-*a*]-carbazole oder auch die indigoiden Farbstoffe.

Die Verknüpfung solcher Verbindungen mit Kohlenhydratfragmenten erweist sich häufig als vorteilhaft, weil dadurch die Transporteigenschaften der meist lipophilen Heterozyklen verbessert und biologische Wirkungen verstärkt werden. Solche Substanzen werden zum Beispiel als Entzündungshemmer, Insektizide und Fungizide eingesetzt. Sie finden ebenso Anwendung als Antivirus- oder Antitumormedikamente. Unter anderem repräsentiert die Verbindungsklasse der Indolo[2,3-*a*]carbazol-*N*-glykoside, vertreten zum Beispiel durch Staurosporin (I) und Rebeccamycin (II) (Abb. 1-1), eine Gruppe vielversprechender Antikrebsmittel.<sup>4</sup>

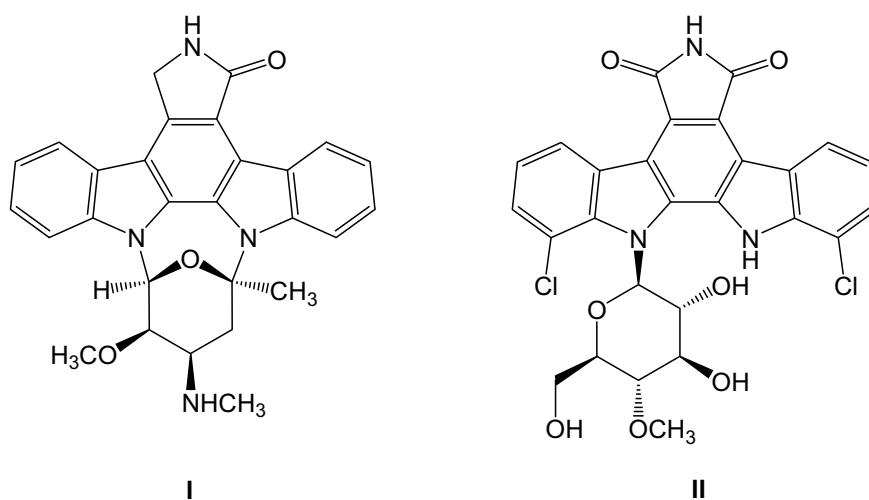
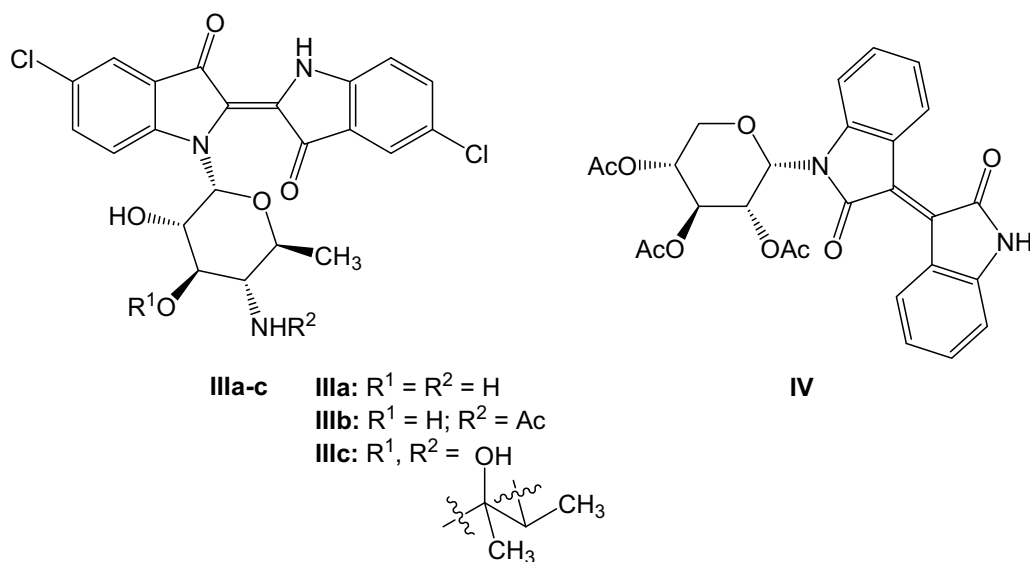


Abb. 1-1: Staurosporin (I) und Rebeccamycin (II)

Weiterhin sind auch *N*-glykosidierte Indigoide von herausragendem Interesse. So wurden 2002 von MASKEY et al. erstmalig neuartige 5,5'-dichlorierte Indigo-*N*-glykoside, die Akashine A – C (IIIa-c) (Abb. 1-2), aus *Streptomyces* sp. GW 48/1497 isoliert.<sup>5,6</sup> Obgleich Indigo selbst keine biologische Aktivität aufweist, sind die Akashine signifikant aktiv gegen verschiedene humane Tumorzellen. Auch die Verbindung namens NATURA, (1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-β-D-

## 1 Einleitung

xylopyranosyl)isoindigo) (**IV**) (**Abb. 1-2**) und andere Isoindigo-Vertreter weisen ähnliche Aktivitäten auf. Dabei wurde ebenfalls festgestellt, dass die Acetylierung des Kohlenhydratbausteins die Aktivität dieser Derivate gegenüber den ungeschützten Vertretern deutlich erhöht.<sup>7, 8</sup>

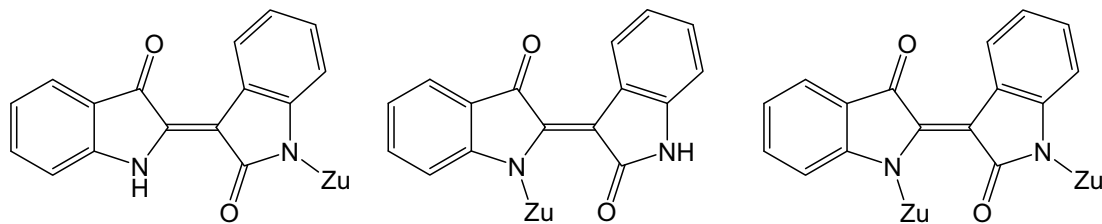


**Abb. 1-2:** Abbildung von den Akashinen A – C (**IIIa-c**) und Natura (**IV**).

Auch die Einführung von Fluor in einen Heterozyklus, strategisch positioniert, kann zu signifikanten Änderungen respektive Verstärkungen der chemischen, physikalischen und biochemischen Eigenschaften von organischen Substraten führen. Daher sind Pharmaka mit einzelnen Fluoratomen bzw. CF<sub>3</sub>-Gruppen ebenso von großem Interesse.

## 2 Zielstellung

Das Hauptaugenmerk lag zunächst auf der erfolgreichen Synthese von Indirubin-*N*-glykosiden, da diese ein hohes pharmakologisches Potential besitzen. Dabei bestand die Möglichkeit, das Kohlenhydratfragment sowohl an das Amid- als auch an das Amin-Stickstoffatom des Indirubins zu knüpfen. Somit galt es einen Syntheseweg zu finden, um einen entsprechenden Kohlenhydratbaustein wie folgt an den Heterzyklus Indirubin zu binden:



Zu: Kohlenhydratbaustein

**Abb. 2-1:** Schematische Darstellung der Verknüpfungsmöglichkeiten von Indirubin mit Kohlenhydraten.

Weiterhin sollte untersucht werden, welche Schutzgruppen am Kohlenhydratbaustein verwendet werden können, so dass eine Entschützung im finalen Schritt möglich ist.

Überdies lag der Fokus auf der Synthese von heteroanalogen Indirubin- und Isoindigo-*N*-glykosiden. Dabei sollte geprüft werden, ob und in welchem Verhältnis Isomere entstehen und ob eine Möglichkeit der Steuerung des Reaktionsverlaufes besteht, sodass ein Isomer bevorzugt gebildet wird. Zusätzlich sollte ein Weg gefunden werden, *N*-Glykoside mit "Substrukturcharakter" darzustellen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von Isatin-*N*-glykosiden, pharmakologisch relevante Indolochinoxalin-Derivate herzustellen. Hierbei war es vor allem wichtig, die Synthese soweit zu optimieren, dass das Zielmolekül möglichst effizient in einer Reaktion aufgebaut wird, die sich durch eine hohe Chemo-, Regio- und gegebenenfalls Stereoselektivität auszeichnet. Damit sollte die Zahl der Nebenprodukte minimiert und die Gesamtausbeute gesteigert werden.

Mit diesen Erkenntnissen ist es möglich, ebenfalls den Kohlenhydratbaustein zu variieren, um in anschließenden antibiotischen und zytotoxischen Testungen mögliche Unterschiede bezüglich des Einflusses des Kohlenhydratrestes heraus zu stellen.

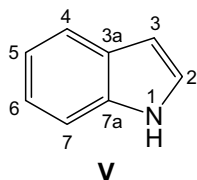
## 3 Theoretischer Teil

---

### 3 Theoretischer Teil

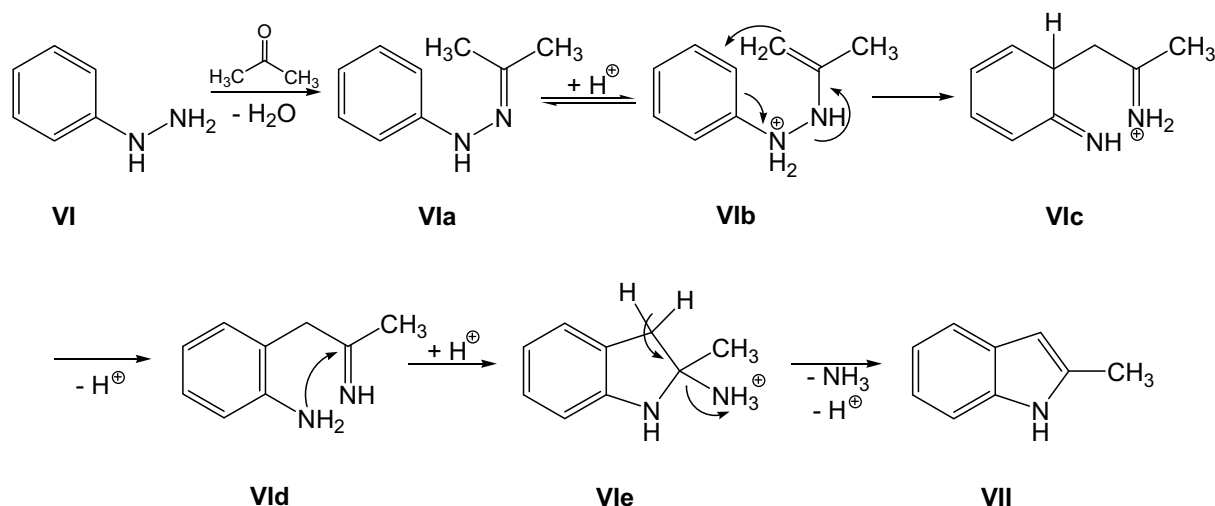
#### 3.1 Indol und seine Oxidationsprodukte

Das Indol (**V**) (**Abb. 3-1**), ein Benzo[*b*]pyrrol, gehört mit zu den wichtigsten Vertretern unter den Heterozyklen, da es als Grundgerüst in vielen Farbstoffen, Hormonen und Naturstoffen vorkommt.



**Abb. 3-1:** Indol (**V**)

Dieser Baustein ist unter anderem in dem Hormon Melatonin (*N*-Acetyl-5-methoxytryptamin), im Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin) sowie im Pflanzenhormon Auxin (3-Indolyllessigsäure) enthalten. Unter den Alkaloiden, die Indol (**V**) enthalten, seien die Strychnos-Alkaloide (z. B. Strychnin), die Mutterkornalkaloide (z.B. Ergotamin und LSD) sowie der Pilzinhaltsstoff Psilocybin genannt. Die Darstellungsmöglichkeiten sind vielfältig. Unter anderem lässt sich Indol nach MADELUNG<sup>9,10</sup> oder auch nach BISCHLER-MÖHLAU<sup>11</sup> darstellen. Auch die FÜRSTNER-Indolsynthese, die eine katalytische MCMURRY-Reaktion darstellt, sei an dieser Stelle erwähnt.<sup>12,13</sup> Eine der wohl bekanntesten Methoden ist die FISCHERsche Indolsynthese.<sup>14</sup> Dabei wird das Phenylhydrazon einer Carbonylverbindung **VIa** mit Zinkchlorid (Schwefelsäure oder Borfluorid) als Kondensationsmittel auf etwa 180 °C erhitzt. Hierbei erfolgt primär die reversible Tautomerisierung zum Enhydrazin **VIb** und anschließend eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung (Diaza-COPE-Umlagerung) zu Derivat **VIc**. Eine weitere Tautomerisierung ergibt **VIId**. Im letzten Schritt erfolgt schließlich der Ringschluss zum Indol **VII** unter säurekatalysierter Abspaltung von Ammoniak (**Schema 3-1**).



Schema 3-1: FISCHERsche Indolsynthese.

Bei elektrophilen Substitutionen reagiert Indol (V) als Enamin fast ausschließlich in 3-Stellung.<sup>15</sup> Der Benzolkern ist wesentlich reaktionsträger als der Pyrrolkern und wird durch den "Anilinstickstoff" kaum aktiviert. Erst wenn die reaktionsfähigen Stellen am Pyrrolring besetzt sind, erfolgen Substitutionen am Benzolkern.

Zu den Oxidationsprodukten dieses Heterozyklus gehören Indoxyl (VIII), Oxindol (IX) sowie Isatin (1) (Abb. 3-2).

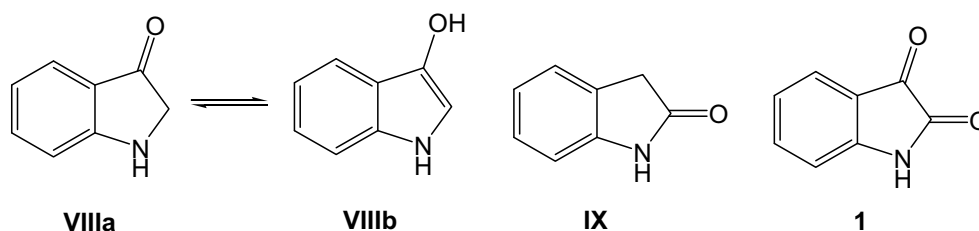
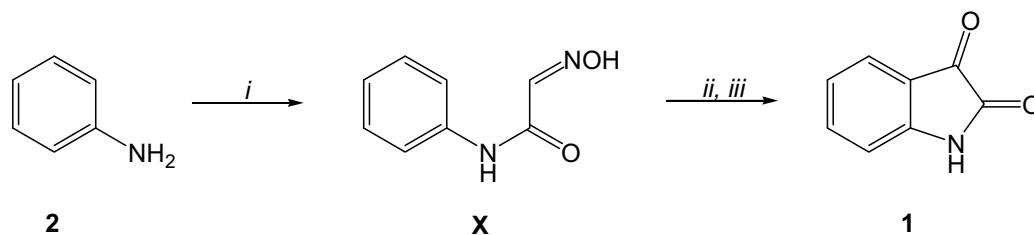


Abb. 3-2: Indol und seine Oxidationsprodukte.

Das Gleichgewicht von Verbindung VIIIa mit seinem Enol VIIIb ist, wie spektroskopische Befunde zeigen, fast ausschließlich zugunsten der Keto-Form verschoben. Die dem Heteroatom nicht benachbarte Carbonylgruppe in 3-Stellung des Indoxyls (VIIIa) reagiert mit relativ schwach nucleophilen Ketoreagenzien, z.B. mit Hydroxylamin und Phenylhydrazin zum Oxim und Phenylhydrazon. Das Gleiche gilt für die 3-Ketogruppe des Isatins (1). Es existieren verschiedene Möglichkeiten zur Darstellung der Verbindung 1. Zum einen lässt sich diese durch die SANDMEYER-Methode, zum anderen durch die STOLLÉ-Synthese realisieren.<sup>16</sup> Die SANDMEYER-Methode stellt die älteste und am meisten benutzte Synthesestrategie für diesen Heterozyklus dar. So kann Isatin (1) in über 75 % Ausbeute durch Umsetzung von Anilin (2) mit Chloralhydrat und

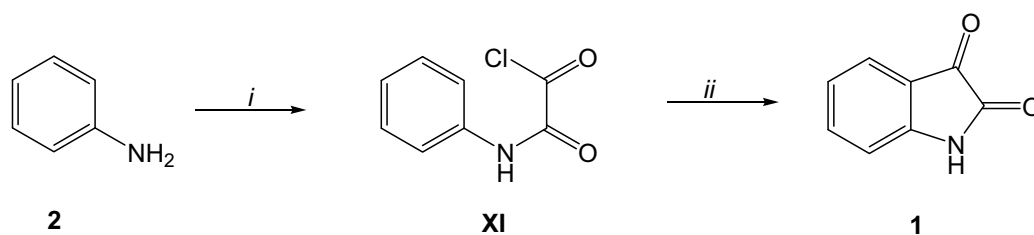
### 3 Theoretischer Teil

Hydroxylaminhydrochlorid in wässriger Natriumsulfat-Lösung unter intermediärer Bildung von  $\alpha$ -Isonitrosoacetanilid (**X**) und anschließender Dehydratisierung mit Schwefelsäure gewonnen werden (**Schema 3-2**).<sup>17, 18</sup>



**Schema 3-2:** Isatin-Herstellung nach SANDMEYER.<sup>17</sup> Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OH})_2$ ,  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; (ii)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; (iii)  $\text{H}_2\text{O}$ .

Die wichtigste Alternative dazu ist die Methode nach STOLLÉ, in der Anilin (**2**) mit Oxalylchlorid zunächst unter Bildung eines Chlorglyoxyanilids (**XI**) und anschließender Zyklisierung unter Lewisäure-Katalyse, in der Regel mit Aluminiumchlorid,  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  oder  $\text{TiCl}_4$ , zum entsprechenden Isatin (**1**) reagieren (**Schema 3-3**).<sup>19</sup>

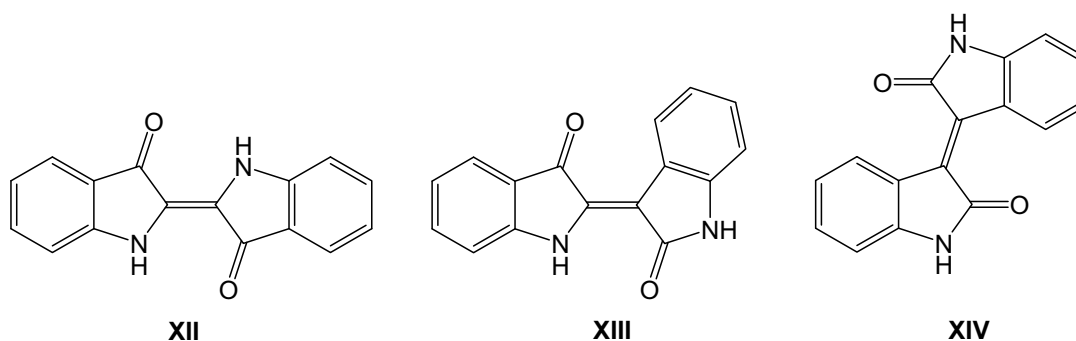


**Schema 3-3:** Isatin-Herstellung nach STOLLÉ.<sup>19</sup> Reagenzien und Bedingungen: (i)  $(\text{COCl})_2$ ; (ii)  $\text{AlCl}_3$ .

Bei Isatin (**1**) und seinen Derivaten kann ein nucleophiler Angriff sowohl am Kohlenstoffatom C-2 als auch am Kohlenstoffatom C-3 erfolgen. Die Chemo Selektivität dieser Reaktion hängt von der Art des Nucleophils sowie von der Art der Substituenten, die am Isatinkern gebunden sind, ab. Hierbei sind besonders die am Stickstoff gebundenen Substituenten hervorzuheben. Auch die verwendete Temperatur und das Lösungsmittel besitzen hierauf einen großen Einfluss. Das so anfänglich erhaltene Produkt kann anschließend im Falle eines Dinucleophils eine Zyklisierungsreaktion eingehen. Es wurde beobachtet, dass Kohlenstoffnucleophile in den meisten Fällen mit dem Isatin (**1**) und seinen Derivaten am Kohlenstoffatom C-3 reagieren und im weiteren Verlauf eine Vielzahl von Reaktionsmöglichkeiten bestehen. Somit können viele verschiedene heterozyklische Ringsysteme gebildet werden.

## 3.2 Indigoide Bisindole

Zu den indigoide Bisindolen zählen die Farbstoffe Indigo (**XII**) und seine Isomeren Indirubin (Indigorot) (**XIII**) und Isoindigo (Indigobraun) (**XIV**) (**Abb. 3-3**), wobei Indirubin (**XIII**) den assymmetrischen Vertreter darstellt, von dem man sagen kann, dass er aus einer Indoxyl- und einer Oxindoleinheit zusammengesetzt ist. Es handelt sich um Farbstoffe des Donor/Akzeptor-Typus. Die zwei heterozyklischen Stickstoffatome stellen die Elektronendonoren und die Carbonylgruppen die Elektronenakzeptoren dar.



**Abb. 3-3:** Indigo (**XII**) und seine Isomeren.

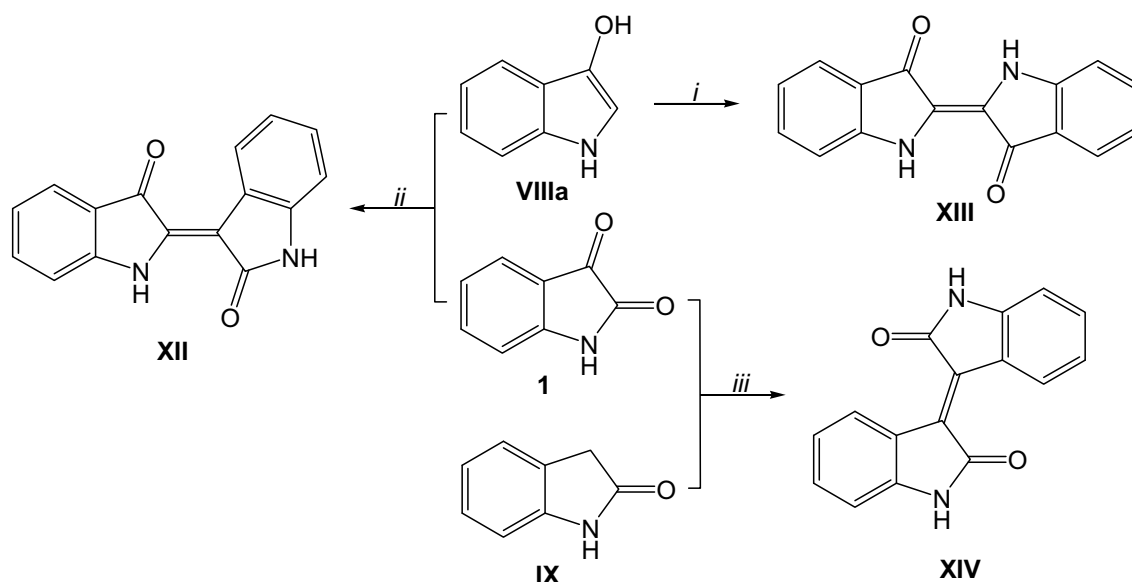
Zur Darstellung derartiger Strukturen werden die in *Kap. 3.1.* vorgestellten Indol-Derivate als Edukte eingesetzt (**Abb. 3-2**). Die Indigosynthesen unterscheiden sich von den Indirubin- und Isoindigosynthesen dadurch, dass stets von einem einzigen Edukt ausgegangen werden kann, um das symmetrische Molekül zu erhalten. Zur Gewinnung der Konstitutionsisomere bedarf es jeweils zweier Edukte. Bei Versuchen, Indigo (**XII**) zu synthetisieren, entstand Indirubin (**XIII**) zunächst nur als Nebenprodukt. 1870 erhielten BAEYER und EMMERLING Indirubin (**XIII**) neben Indigo (**XII**), indem sie Isatin (**1**), Phosphortrichlorid und Essigsäurechlorid im geschmolzenen Glasrohr zusammen mit Phosphor erhitzen und wässrig aufarbeiteten.<sup>20</sup> Die Bezeichnung "Indirubin" tauchte erstmals 1855 auf. Isatin B, damals als Indican bezeichnet, wurde aus den Blättern des Färberwaides *Isatis tinctoria* isoliert und daraus Indigo (**XII**) und Indirubin (**XIII**) gewonnen. "Letztere Substanz..." (Indirubin) "...bildet sich stets bei der Zersetzung des Indicans durch Säuren, aber erst nach der Entstehung des Indigblaus und namentlich nach längerem Kochen der sauren Flüssigkeit, in welcher Indigblau aus Indican entstanden war."<sup>21</sup>

Erstmals gezielt wurde Indirubin (**XIII**) aus einer ethanolischen Indoxyllösung (**VIII**), Isatin (**1**) und Natriumcarbonat von BAEYER im Jahre 1881 dargestellt.<sup>22</sup> Durch Kondensation verschiedener Derivate der *O*-acetylierten Verbindung des Indoxyls (**VIII**) mit verschiedenen Derivaten des Isatins (**1**) nach der Methode von RUSSELL und KAUPP sind viele Substitutionsmuster zugänglich.<sup>23</sup>

### 3 Theoretischer Teil

Auch für das dritte Konstitutionsisomer **XIV** wurde bereits 1841 eine Darstellungsmöglichkeit gefunden.<sup>24</sup> Isoindigo (**XIV**) lässt sich außerdem zum Beispiel direkt aus Oxindol (**IX**) und Isatin (**1**) oder aus 2-Methoxy-2,3-dihydroindol-3-on, jeweils in einem Essigsäure/Salzsäuregemisch, darstellen.<sup>25, 26</sup>

Im Laufe der Zeit wurden weitere zahlreiche Synthesemethoden für diese drei Isomeren entwickelt. In **Schema 3-4** sind einige grundlegende Möglichkeiten dargestellt.



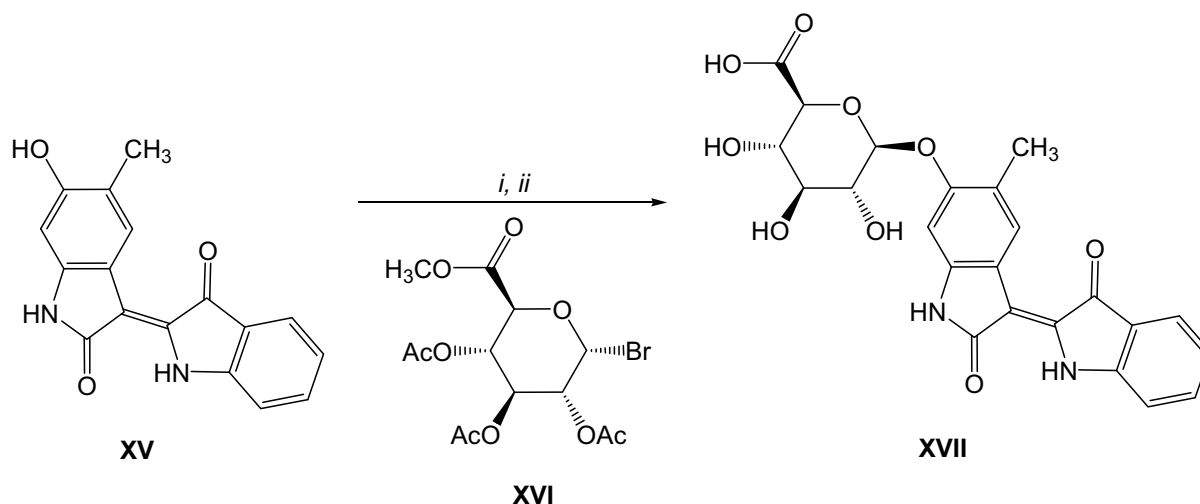
**Schema 3-4:** Möglichkeiten zur Darstellung der Konstitutionsisomere **XII**, **XIII** und **XIV**. Reagenzien und Bedingungen: (i) O<sub>2</sub>; (ii) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH; (iii) HOAc, HCl.

#### 3.2.1 Glykosidierte Indigoide

Glykosidierte Vertreter dieser Substanzklasse sind sehr selten. Wie eingangs erwähnt wurden 2002 von MASKEY et al. erstmalig neuartige 5,5'-dichlorierte Indigo-*N*-glykoside, die Akashine A – C (**IIIa-c**), aus *Streptomyces* sp. GW 48/1497 isoliert. Von glykosidierten Isoindigo-Derivaten wird 2003 zum ersten Mal berichtet – 2 Patente beschreiben eine Synthesemethode zur Darstellung von glykosidierten Isoindigo-Verbindungen ausgehend von Anilin-*N*-glykosiden. Laut dieser existieren eine Verbindung namens NATURA, (1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-β-D-xylopyranosyl)isoindigo) (**IV**) und andere Isoindigo-Vertreter mit unterschiedlichen Kohlenhydratfragmenten, die an verschiedenen humanen Krebszelllinien aktiv sind. Ferner besitzen diese den Vorteil einer geringen Toxizität. SASSATELLI et al. berichteten 2004 von *N*-glykosidierten Isoindigo-Derivaten, die Substitutionen am aromatischen Ring aufweisen und ausgehend von kommerziell erhältlichem Indolin dargestellt wurden.<sup>27, 28</sup> Des Weiteren wurden diese 2007 auf ihre antiproliferative Aktivität untersucht.<sup>29</sup> 2005 gelang es HEIN et. al Indigo-*N*-glykoside, durch direkte Knüpfung des Kohlenhydratbausteins mit Dehydroindigo, darzustellen.<sup>30, 31</sup> Bei den Indirubinen sind bislang lediglich *O*-Glykoside bekannt,

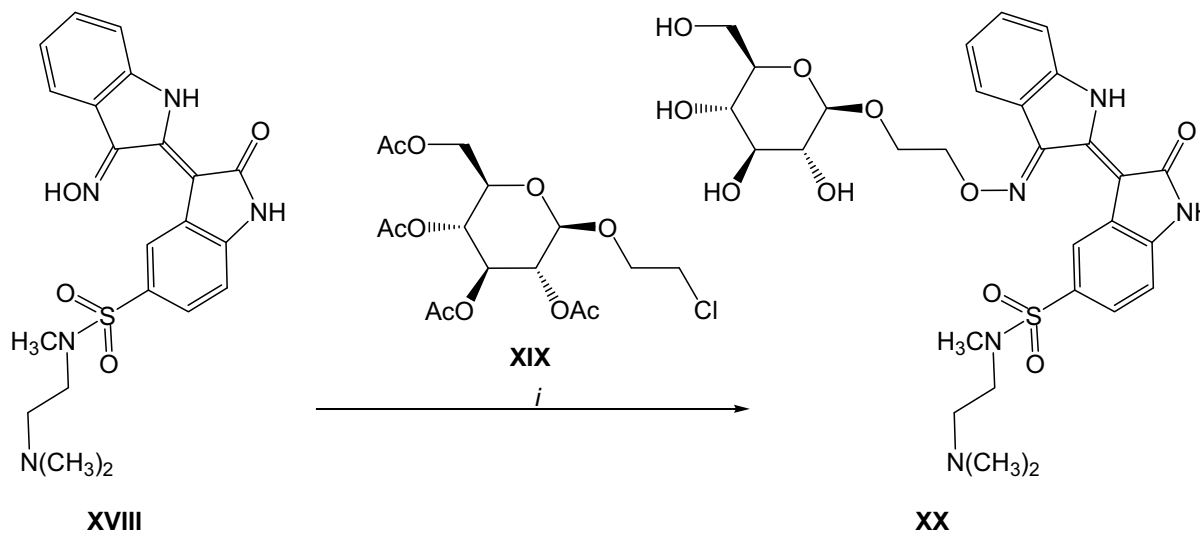


die über eine Hydroxylgruppe am Benzolring oder über eine Monoximfunktion an 3-Position mit dem Kohlenhydratbaustein verknüpft sind.<sup>32, 33, 34</sup> Dabei wurde zum einen die Hydroxyverbindung **XV** mit dem Glykosylbromid **XVI** unter Inversion umgesetzt. Die nachfolgende Desacetylierung unter basischen Bedingungen ergab das Zielprodukt **XVII** (Schema 3-5).



**Schema 3-5:** Darstellung des Indirubin-*O*-glykosids **XVII** nach EISENBRAND.<sup>33</sup> Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , 4Å MS, Benzen, 20 °C, 20 h; (ii) 1 M NaOH, THF/ Wasser, - 10 °C, 1 h.

Zum anderen wurde das Monoxim-Derivat **XVIII** mit dem Glykosid **XIX** zur Reaktion gebracht und unter gleichzeitiger Desacetylierung das entsprechende Zielprodukt **XX** erhalten (Schema 3-6).



**Schema 3-6:** Darstellung des Indirubin-*O*-glykosids **XX** nach Jautelat.<sup>32</sup> Reagenzien und Bedingungen: (i) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin, EtOH, Rückfluß, 6 h.

*N*-glykosidierte Indirubine waren bis jetzt gänzlich unbekannt.

## 3 Theoretischer Teil

---

### 3.3 *N*-glykosidierte Indirubin-Derivate

Seit 1920 und besonders in den letzten drei Jahrzehnten sind große Anstrengungen unternommen worden, pharmakologisch aktive Substanzen aus chinesischen Arzneipflanzen zu isolieren und deren Struktur aufzuklären. Ein interessanter Aspekt stellt dabei die Wirkungen des Indigo-Isomeren Indirubin (**XIII**) und seiner Derivate dar. Chronisch myeloische Leukämie (CML) wurde in China mit *Danggui Longhui Wan* behandelt,<sup>35</sup> welches aus zehn pflanzlichen Zutaten und Moschus besteht. Die antileukämische Wirkung konnte auf eine einzige der pflanzlichen Zutaten, den *Qingdai* oder *Indigo naturalis* zurückgeführt werden. Das blauschwarze Pulver wurde aus den Blättern der Acanthaceae *Baphicacanthus cusia*, der Polygonaceae *Polygonum tinctorium* und der Brassicaceae *Isatis indigotica* gewonnen und wird in der traditionellen chinesischen Medizin als Hämostatikum, Antipyretikum, Antiphlogistikum, Sedativum und zur Behandlung von bakteriellen und viralen Infektionen benutzt. Im Weiteren konnte die antileukämische Eigenschaft einem einzigen Inhaltsstoff, dem Indirubin (**XIII**), zugeschrieben werden.<sup>36</sup> Auch im getrockneten Pflanzenmaterial der Orchidaceae *Calanthe discolor*, mit dem in der traditionellen chinesischen Medizin Entzündungen und bakterielle Infektionen behandelt wurden, konnte Indirubin (**XIII**) als Inhaltsstoff identifiziert werden.<sup>37</sup> Kürzlich zeigten unter anderem die Arbeitsgruppen um L. MEIJER und G. EISENBRAND, dass Indirubin-Derivate selektiv cyclinabhängige Kinasen (CDK's) und die Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) inhibieren und sogar Agonisten der Arylkohlenwasserstoff-Rezeptoren (AhR) darstellen.<sup>38,39,40,41,42,43,44</sup> Die CDK's zum Beispiel repräsentieren wichtige Komponenten des Zellzyklus.<sup>45,46</sup> GSK-3 $\beta$  spielt bei der Alzheimerkrankheit eine dominante Schlüsselrolle.

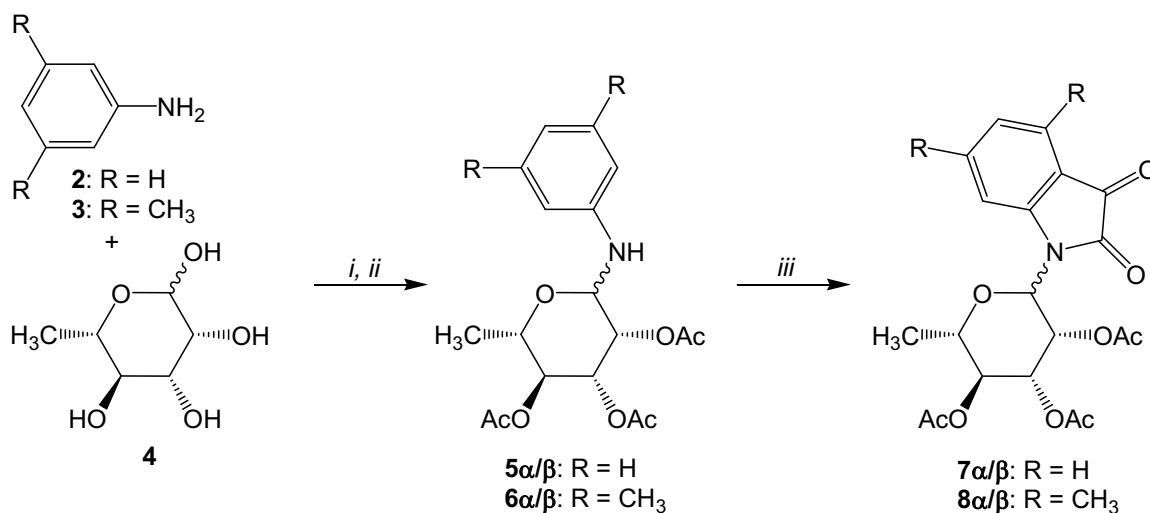
Das Hauptaugenmerk lag zunächst in der Verknüpfung von Kohlenhydraten mit dem Heterozyklus Indirubin (**XIII**). Somit wurde eine Methode zur Synthese von *N*-glykosidierten Indirubin-Derivaten erarbeitet.

#### 3.3.1 Indirubin-*N'*-glykoside

In Anlehnung an frühere Arbeiten des Arbeitskreises um P. LANGER, in denen z. B. Dehydroindigo erfolgreich mit einem Kohlenhydratbaustein verknüpft werden konnte,<sup>31</sup> wurden zunächst klassische Glykosidierungsmethoden verwandt. Diese Experimente schlugen jedoch fehl. Der Literatur zur Folge gelang es PREOBRAZHENSKAYA ebenfalls nicht, Isatin-*N*-glykoside durch klassische Glykosidierung zu erhalten.<sup>47</sup> Dagegen konnten durch schrittweisen Aufbau des Heterozyklus am Kohlenhydratbaustein die erwünschten *N'*-Glykoside dargestellt werden.

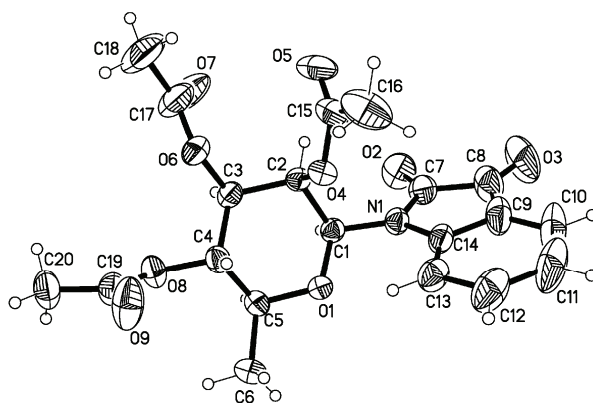
## 3.3.1.1 Darstellung der Isatin-N-glykoside, der Schlüsselverbindungen

*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatin (**7 $\alpha,\beta$** ) wurde mittels einer 3-Stufensequenz ausgehend von L-Rhamnose (**4**) als Startverbindung dargestellt. Die Glykosidierung von Anilin (**2**) und anschließende Acetylierung der Hydroxylgruppen ergaben *N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -L-rhamnopyranosyl)anilin (**5 $\alpha,\beta$** ) ( $\alpha/\beta = 1:2.5$ ), welche nach der sich anschließenden Zyklisierungsreaktion mit Oxalylchlorid die Verbindungen **7 $\alpha,\beta$**  mit einer Gesamtausbeute von 63 % ergaben (Schema 3-7).<sup>48,49</sup> Der Ringschluß verläuft hierbei unter den Bedingungen einer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung und ist der in Kap. 3.1 beschriebenen Methode nach STOLLÉ zur Bildung des Isatins (**1**) analog. Die säulenchromatographische Reinigung ermöglichte die Trennung der beiden Anomeren. Das Hauptprodukt ist mit 53 % das *N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatin (**7 $\beta$** ). Als Nebenprodukt wurde in 10 %iger Ausbeute *N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)isatin (**7 $\alpha$** ) erhalten. Zur korrekten Ermittlung der Zusammensetzung der Produktmischung sowie der exakten Ausbeuten wurde ebenfalls das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Mischfraktion herangezogen, um die Mengenverhältnisse zu bestimmen. Das Anomer **7 $\alpha$**  konnte durch säulenchromatographische Trennung von vereinigten Mischfraktionen mit angereichertem  $\alpha$ -Anomer in reiner Form isoliert werden. Insgesamt verläuft die Reaktion zugunsten des  $\beta$ -Anomers **7 $\beta$** .



**Schema 3-7:** Darstellung der Derivate **7** und **8**. Reagenzien und Bedingungen: (i) EtOH, RT, 12 h; (ii) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, 0-4 °C, 12 h; (iii) (COCl)<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, 55°C, 1.5 h.

Die Kopplungskonstanten in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Isatin-*N*-glykoside zwischen den Wasserstoffatomen H-1' und H-2' wiesen große Ähnlichkeiten auf und ließen keine genaue Aussage zur Konfiguration zu. Aus der Lösung der Röntgenkristallstrukturanalyse des  $\beta$ -Anomers **7 $\beta$**  konnte eindeutig zwischen beiden Stereoisomeren differenziert werden (Abb. 3-4). Die kristallographischen Daten von Verbindung **7 $\beta$**  sind im Anhang aufgeführt.

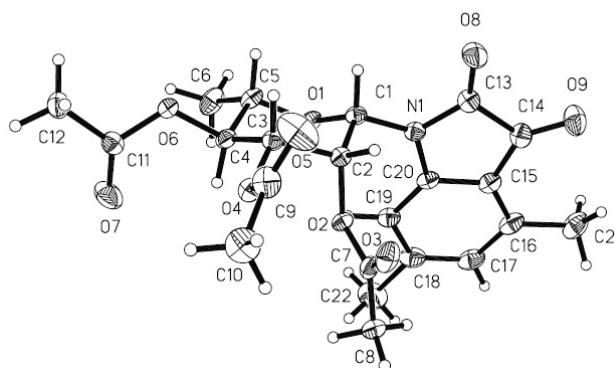


**Abb. 3-4:** ORTEP-Darstellung von *N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatin (**7 $\beta$** ) mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der thermischen Ellipsoide.

Der Pyranosering weist eindeutig die  ${}^1C_4$ -Sesselkonformation auf und der Heterozyklus am anomeren Zentrum ist in der  $\beta$ -Position zu erkennen.

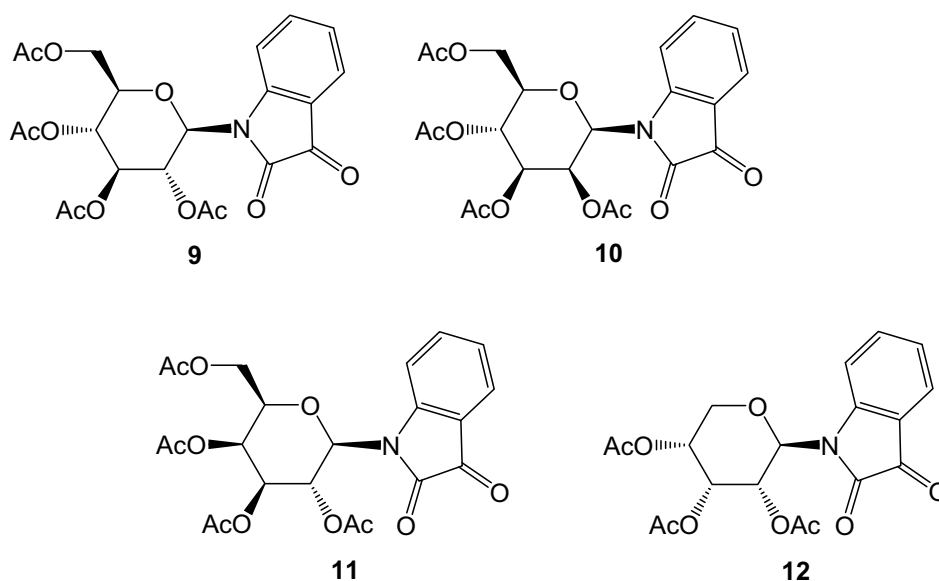
Des Weiteren sollten durch elektronenschiebende und –ziehende Substituenten am Anilingerüst weitere Isatin-*N*-glykoside synthetisiert werden. Allerdings war die Zyklisierungsreaktion mit Oxalylchlorid lediglich mit elektronenschiebenden Resten am Anilingerüst möglich, da die elektronenziehenden Substituenten scheinbar deaktivierende Wirkung in Bezug auf die Reaktion aufwiesen. So wurde 4,6-Dimethyl-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\alpha/\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatin (**8 $\alpha/\beta$** ) ausgehend von 3,5-Dimethyl-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\alpha/\beta$ -L-rhamnopyranosyl)anilin (**6 $\alpha/\beta$** ) ( $\alpha/\beta = 1:2.5$ ) in 76 %iger Ausbeute und einem Verhältnis von  $\alpha/\beta = 1:3.5$  isoliert (**Schema 3-7**). Die säulenchromatographische Trennung beider Anomere gestaltete sich in diesem Fall etwas schwieriger. Durch Umkristallisation aus Heptan/EtOAc konnte das  $\beta$ -Anomer **8 $\beta$**  rein erhalten werden. Zur korrekten Ermittlung der Zusammensetzung der Produktmischung sowie der exakten Ausbeuten wurde ebenfalls das NMR-Spektrum der Mischfraktion herangezogen, um die Mengenverhältnisse zu bestimmen.

Die höhere Ausbeute, im Vergleich zum unsubstituierten Isatin-*N*-glykosid **7 $\beta$** , bestätigt die Annahme der positiven Wirkung dieser Substituenten.<sup>47</sup> Die Methylgruppen-Signale befinden sich im  ${}^1H$ -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 2.37$  ppm und  $\delta = 2.49$  ppm. Außerdem konnte die Struktur von Verbindung **8 $\beta$**  mittels einer Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden (**Abb. 3-5**). Aus der Röntgenstruktur sind deutlich die  ${}^1C_4$ -Sesselkonformation des Zuckerbausteins und die äquatoriale Lage des Aglykons zu entnehmen. Die kristallographischen Daten für Verbindung **8 $\beta$**  befinden sich im Anhang.



**Abb. 3-5:** ORTEP-Darstellung von 4,6-Dimethyl-1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatin (**8 $\beta$** ) mit 30 %iger Wahrscheinlichkeit der thermischen Ellipsoide.

Ausgehend von den angereicherten  $\beta$ -Anomeren der Glykosylaniline anderer Pyranosen (D-Glucose, D-Mannose, D-Galactose, D-Ribose) konnten weitere Isatin-*N*-glykoside erfolgreich dargestellt werden (**Abb. 3-6**).<sup>50</sup> *N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)isatin (**9**) und *N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)isatin (**12**) wurden bereits durch PREOBRAZHENSKAYA und SASSATELLI et al. erfolgreich dargestellt.<sup>51, 52, 53</sup> *N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)isatin (**10**) und *N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)isatin (**11**) konnten jeweils in 52 %iger Ausbeute isoliert werden.



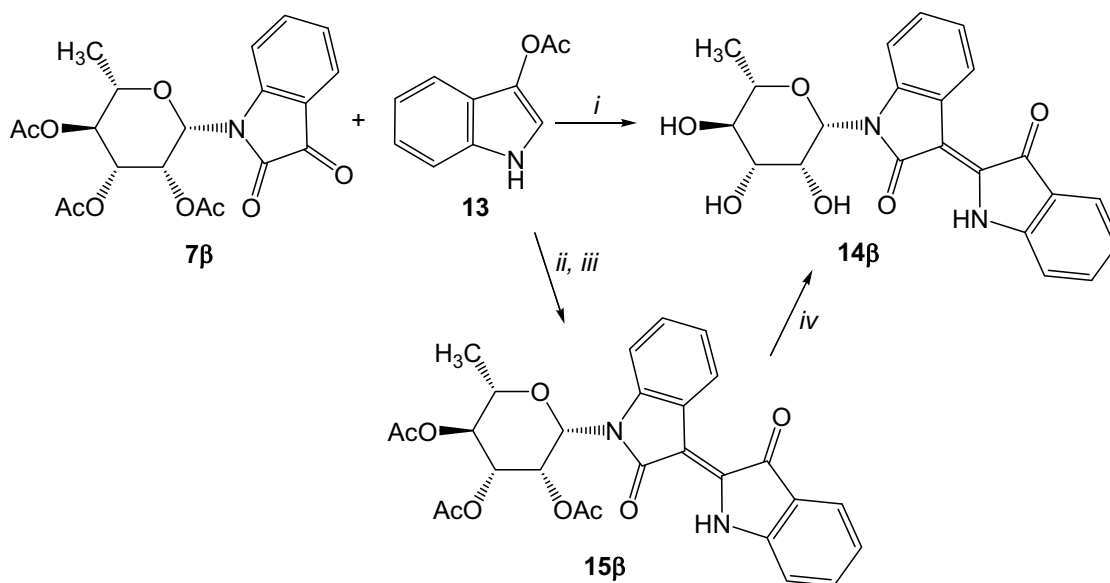
**Abb. 3-6:** Isatin-*N*-glykoside **9** – **12**.

### 3.3.1.2 Darstellung von Indirubin-*N'*-glykosiden

Die Umsetzung von Rhamnosylisatin **7 $\beta$**  mit Indoxylacetat **13** und einem Überschuß Natriumcarbonat in methanolischer Lösung ergibt nach vierstündiger Reaktionszeit *N'*- $\beta$ -L-Rhamnopyranosylindirubin (**14 $\beta$** ) in 77 %iger Ausbeute (**Schema 3-8**).<sup>54,55</sup> Der Überschuss an Base

### 3 Theoretischer Teil

erwies sich dabei als essentiell, da simultan zur Bildung des Indirubin-*N'*-glykosids die Desacetylierung erfolgte.



**Schema 3-8:** Darstellung des entschützten Indirubin-*N'*-rhamnosids **14β**: Reagenzien und Bedingungen: (i) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, RT, 4 h; (ii) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, RT, 0.5 h; (iii) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, 0-4 °C, 12 h; (iv) KO<sup>t</sup>Bu, CH<sub>3</sub>OH, RT, 12 h.

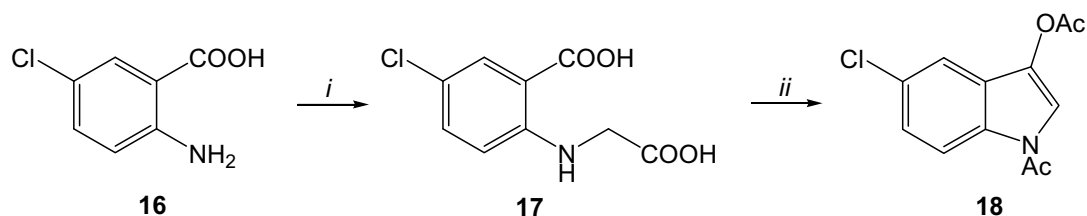
Der Reaktionsmechanismus verläuft analog einer Aldolkondensation. Die Esterbindung des Indoxylacetats **13** wird hierbei unter basischen Bedingungen hydrolysiert. Durch den Angriff des entstehenden Indoxylat-Anions am Carbonylkohlenstoffatom C-3 des Isatinbausteins **7β** bildet sich die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Die Eliminierung von Wasser aus dem Aldoladditionsprodukt bewirkt unter simultaner Desacetylierung die Bildung des Indirubin-Derivates **14β**.

Alternativ war es möglich, die Reaktion, bei der lediglich 2 Äquivalente Natriumcarbonat eingesetzt wurden, nach 2 Stunden abubrechen, da die eigentliche Kondensationsreaktion schon abgeschlossen war. Um die bereits eingesetzte Desacetylierung am Kohlenhydratbaustein zu kompensieren, wurde in dem folgenden Schritt mit dem System Acetanhydrid/Pyridin nachacetyliert. So konnte in 70 %iger Ausbeute *N'*-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indirubin (**15β**) erhalten werden. Die anschließende separate Desacetylierung von Derivat **15β** mit KO<sup>t</sup>Bu in CH<sub>3</sub>OH ergab ebenfalls *N'*-β-L-Rhamnopyranosylindirubin (**14β**) in 92 %iger Ausbeute (**Schema 3-8**). Dieser zweistufige Weg war für das α-Anomer **14α** unvermeidbar, da ein zu großer Überschuss an Natriumcarbonat bereits zur teilweisen Zersetzung des Zielproduktes führte. Dabei wurde *N'*-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl-α-L-rhamnopyranosyl)indirubin (**15α**) im ersten Schritt in 67 %iger Ausbeute erhalten. Bei der nachfolgenden Entschützung gelang es die Zielverbindung **14α** mit 90 % zu isolieren.

Als weiterer Baustein für den Indirubin-Grundkörper wurde das Chlor-substituierte *N,O*-Indoxyl-diacetat-Derivat **18** dargestellt (**Schema 3-9**), welches in einem sich anschließenden Syntheseschritt

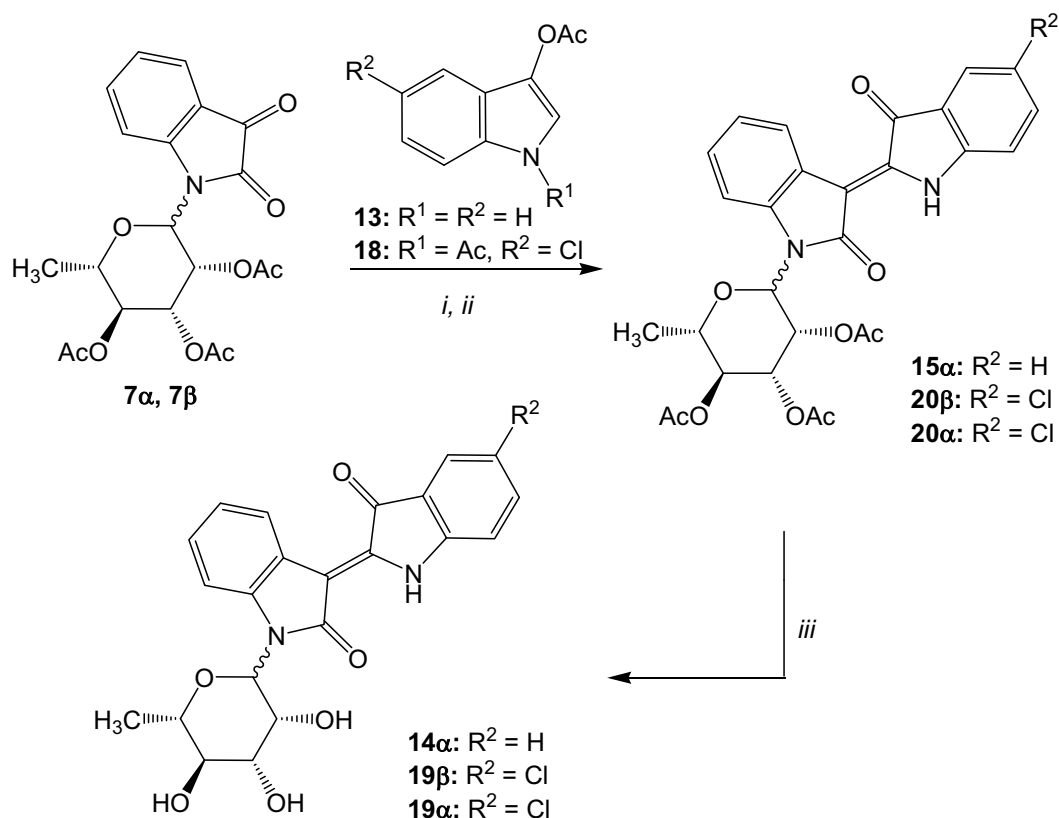
### 3 Theoretischer Teil

mit den Isatin-*N*-rhamnosiden **7 $\alpha$**  sowie **7 $\beta$**  zu den entsprechenden Indirubin-Derivaten umgesetzt wurde (**Schema 3-10**). Die Synthese des substituierten Indoxyl-Derivates **18** erfolgte mittels einer Zweistufensequenz ausgehend von Anthranilsäure **16**.<sup>56,18</sup> Zunächst wurde die Umsetzung mit Monochloressigsäure zum Zwischenprodukt **17** realisiert. Im finalen Schritt konnte das gewünschte Derivat **18** durch Reaktion mit Acetanhydrid und Pyridin dargestellt werden (**Schema 3-9**).



**Schema 3-9:** Darstellung des substituierten Indoxylacetats **18**. Reagenzien und Bedingungen: (i) ClCH<sub>2</sub>COOH; (ii) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, 55-60 °C, 24 h.

Die nach der Kondensation erhaltenen Indirubin-Derivate **20 $\alpha$**  und **20 $\beta$**  konnten analog der Verbindung **15 $\alpha$**  zu den entschützten Derivaten **19 $\alpha$**  und **19 $\beta$**  umgesetzt werden (**Schema 3-10**).



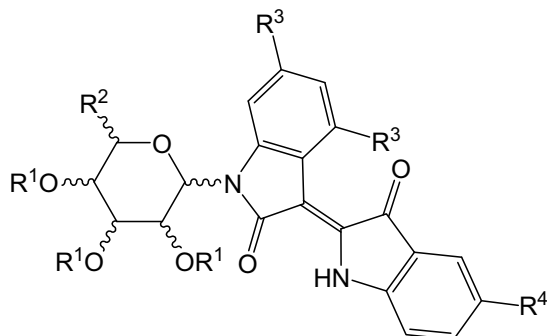
**Schema 3-10:** Darstellung der entschützten Indirubin-*N*-glykoside **14 $\alpha$** , **19 $\alpha$**  und **19 $\beta$** . Reagenzien und Bedingungen: (i) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, RT, 0,5 h; (ii) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, 0-4 °C, 12 h; (iii) KO<sup>t</sup>Bu, CH<sub>3</sub>OH, RT, 12 h.

*N*'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -L-glucopyranosyl)indirubin (**23**), *N*'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -L-mannopyranosyl)indirubin (**25**) und *N*'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -L-galacto-

### 3 Theoretischer Teil

pyranosyl)indirubin (**27**) wurden zur besseren Charakterisierung aus den entsprechenden, bereits entschützten Indirubin-Derivaten **22**, **24** und **26**, die analog Derivat **14 $\beta$**  dargestellt wurden (**Schema 3-8**), mit dem System Acetanhydrid/ Pyridin synthetisiert. In der nachfolgenden **Tab. 3-1** sind die auf diesen Wegen synthetisierten Derivate mit entsprechenden Ausbeuten und Reaktionsweg ersichtlich.

**Tab. 3-1:** Präparative Übersichtstabelle mit Ausbeuten (<sup>1</sup> alternativer Reaktionsweg über die acetylierten Indirubin-*N*<sup>7</sup>-glykoside und nachfolgende Entschätzung – Ausbeuten entsprechen der Entschätzungsreaktion).



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Glykosylrest	Ausbeute <sup>a</sup>
<b>14<math>\beta</math></b>	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	$\beta$ -L-rhamno	77 (92 <sup>1</sup> ) %
<b>15<math>\beta</math></b>	OAc	CH <sub>3</sub>	H	H	$\beta$ -L-rhamno	70 %
<b>14<math>\alpha</math></b>	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	$\alpha$ -L-rhamno	90 <sup>1</sup> %
<b>15<math>\alpha</math></b>	OAc	CH <sub>3</sub>	H	H	$\alpha$ -L-rhamno	67 %
<b>19<math>\beta</math></b>	OH	CH <sub>3</sub>	H	Cl	$\beta$ -L-rhamno	72 <sup>1</sup> %
<b>20<math>\beta</math></b>	OAc	CH <sub>3</sub>	H	Cl	$\beta$ -L-rhamno	63 %
<b>19<math>\alpha</math></b>	OH	CH <sub>3</sub>	H	Cl	$\alpha$ -L-rhamno	70 <sup>1</sup> %
<b>20<math>\alpha</math></b>	OAc	CH <sub>3</sub>	H	Cl	$\alpha$ -L-rhamno	63 %
<b>21</b>	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	$\beta$ -L-rhamno	62 %
<b>22</b>	OH	CH <sub>2</sub> OH	H	H	$\beta$ -D-gluco	70 %
<b>23</b>	OAc	CH <sub>2</sub> OAc	H	H	$\beta$ -D-gluco	68 %
<b>24</b>	OH	CH <sub>2</sub> OH	H	H	$\beta$ -D-manno	59 %
<b>25</b>	OAc	CH <sub>2</sub> OAc	H	H	$\beta$ -D-manno	60 %
<b>26</b>	OH	CH <sub>2</sub> OH	H	H	$\beta$ -D-galacto	73 %
<b>27</b>	OAc	CH <sub>2</sub> OAc	H	H	$\beta$ -D-galacto	70 %
<b>28</b>	OH	–	H	H	$\beta$ -D-ribo	81 %

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten



Bei Schmelzpunktuntersuchungen von Verbindungen **23** und **27** wurde Kristallpolymorphie beobachtet. MCCRONE definiert ein Polymorph als ein feste kristalline Phase einer gegebenen Verbindung, die aus der Möglichkeit von mindestens zwei verschiedenen Anordnungen der Moleküle dieser Substanz im festen Zustand resultiert.<sup>57</sup> Es konnte bei Derivat **23** bei 176 °C aus den gerade geschmolzenen Kristallen eine sprunghafte Nadelbildung beobachtet werden, die dann ihrerseits erst bei 294 – 295 °C schmolzen. Das gleiche traf für das Galactosylderivat **27** zu. Bei einer Temperatur von 249 °C konnte die sprunghafte Nadelbildung beobachtet werden. Der entgültige Schmelzpunkt lag jedoch erst bei 268 – 269 °C.

#### 3.3.1.4 NMR-Experimente

Die Konfiguration und Konformation der Produkte wurde im Detail durch 1D- sowie 2D-NMR-spektroskopische Untersuchungen (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, COSY, HETCOR, NOESY, HMBC) studiert. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch DEPT sowie 2D-NMR (<sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY und <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Korrelationsspektren (HETCOR, HSQC)). Zusätzlich wurden <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-NOESY- und <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HMBC-Experimente durchgeführt. Beispielsweise war es im Fall der D-*manno*-Derivate **24** und **25** nicht möglich, die Konfiguration des anomeren Zentrums mittels Analyse der Kopplungskonstanten zu bestimmen, da diese generell mit  ${}^3J_{1'',2''} < 1.5$  Hz sehr klein sind und zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomer schwer differenziert werden kann. Allerdings war es möglich die  $\beta$ -Konfiguration mittels NOESY-Messungen zu bestätigen, da die Korrelationen des Wasserstoffatoms H-1'' mit den Wasserstoffatomen H-3'' und H-5'' die axiale Position dieser verifizieren (**Abb. 3-7**). Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Isatin- und Indirubin-*N*'-Rhamnoseide ergaben für die  $\alpha$ -L-Rhamnosyl-Verbindungen veränderte Konformationen des Kohlenhydratbausteins im Vergleich zur erwarteten <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Konformation. Die kleinen vicinalen Kopplungskonstanten der Protonen der  $\beta$ -Derivate (beispielsweise  ${}^3J_{1'',2''} < 1.6$  Hz (für **14 $\beta$** , **15 $\beta$** , **19 $\beta$** , **20 $\beta$** , **21**) und  ${}^3J_{1'',2''} = 1.5$  Hz (für **7 $\beta$** , **8 $\beta$** ) sprechen für die typische <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Sesselkonformation. Weiterhin wurde die <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Sesselkonformation des Derivates **15 $\beta$**  durch unabhängige NOESY-Experimente, in denen die relevanten NOE-Korrelationen des Wasserstoffatoms H-1'' mit H-3'' und H-5'' und damit die axiale Position dieser zu erkennen sind, bestätigt (**Abb. 3-7**).

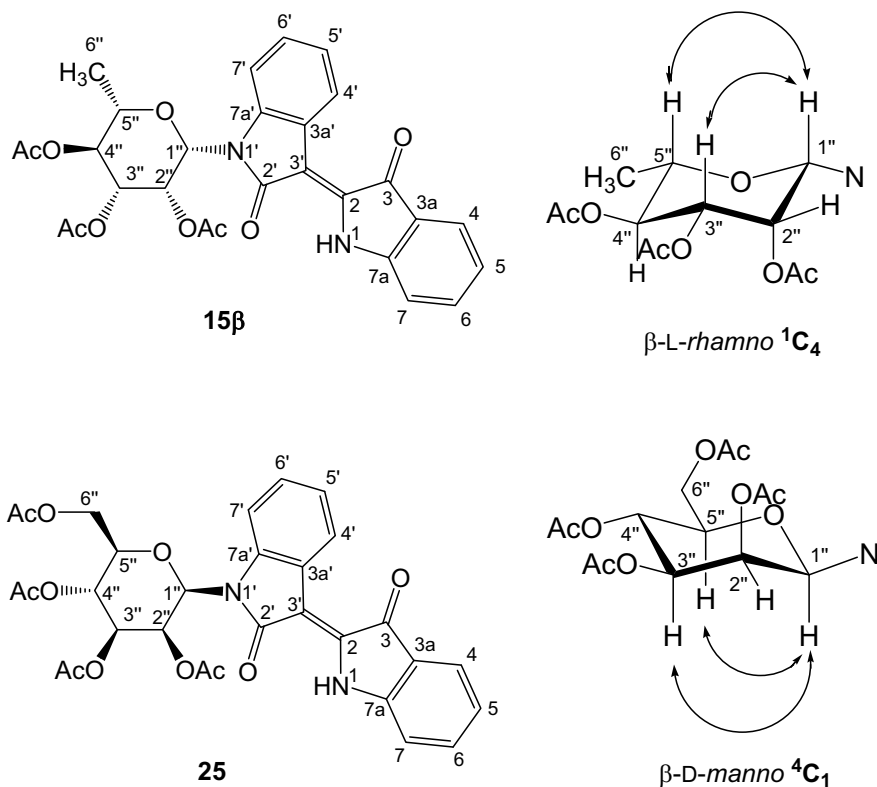
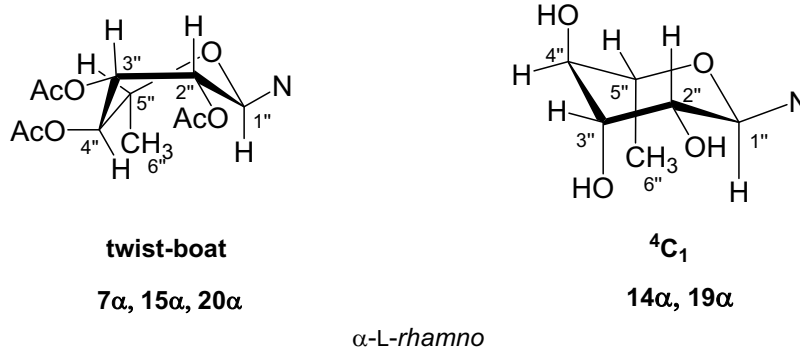


Abb. 3-7: relevante NOE-Korrelationen für Verbindungen **15β** und **25**.

Die Rhamnoside, die größere vicinale Kopplungskonstanten (beispielsweise  $^3J_{1'',2''} = 8.5$  Hz (für **14α**, **19α**),  $^3J_{1'',2''} = 4.6 - 4.7$  Hz (für **15α**, **20α**) und  $^3J_{1'',2''} = 5.7$  Hz (**7α**)) aufweisen, entsprechen denen der  $\alpha$ -Derivate. Die Kopplungskonstanten  $^3J_{1'',2''} = 8.5$  Hz der entschützten Indirubin- $N'$ -rhamnoside **14α** und **19α** sprechen für eine *trans*-diaxiale Anordnung der Wasserstoffatome H-1'' und H-2'' und bestätigen somit die  $^4C_1$ -Sesselkonformation des Kohlenhydratbausteins in diesen Verbindungen (Abb. 3-8). Überdies untermauern die Kopplungskonstanten  $^3J_{2'',3''} = 3.4 - 3.5$  Hz die *cis*-(axial-äquatoriale) und  $^3J_{3'',4''} = 3.8$  Hz sowie  $^3J_{4'',5''} = 2.8$  Hz die *trans*-diäquatoriale Anordnung der entsprechenden Wasserstoffatome. Im Gegensatz dazu scheinen die geschützten  $\alpha$ -Derivate **7α**, **15α** und **20α** eine *twisted boat* – Konformation zu bevorzugen (Abb. 3-8). Diese Annahme ist bei Betrachtung der kleineren vicinalen Kopplungskonstanten zwischen den Wasserstoffatomen H-1'' und H-2'' mit  $^3J_{1'',2''}$  ( $^3J_{1',2'}$  für **7α**) = 4.6 – 5.7 Hz und auch der größeren Kopplungskonstanten zwischen den anderen Wasserstoffatomen H-3'', H-4'' und H-5'' mit  $^3J_{3'',4''} \sim ^3J_{4'',5''}$  ( $^3J_{3',4'}$   $\sim$   $^3J_{4',5'}$  für **7α**)  $\cong 7.0$  Hz im Vergleich zu den entschützten Derivaten **14α** und **19α** sehr plausibel.



**Abb. 3-8:** Konfiguration und Konformation der acetylierten und desacetylierten Isatin- und Indirubin- $\alpha$ -L-rhamnoside.

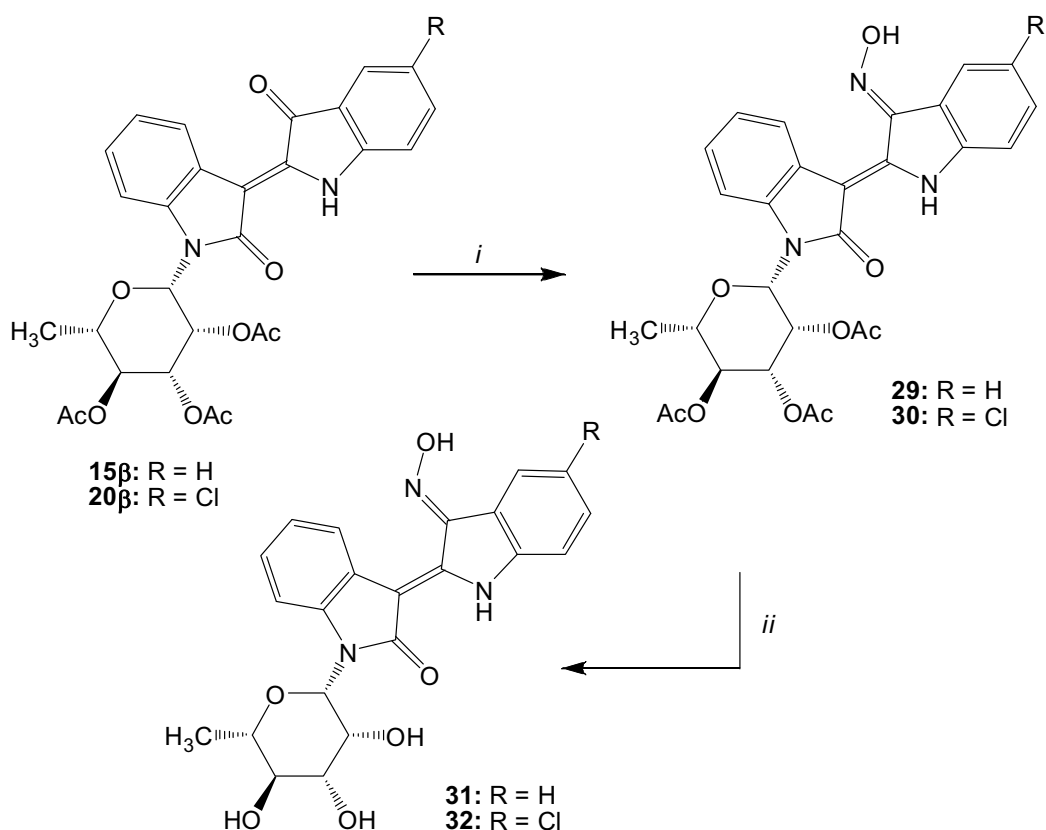
Die  $^1C_4$ -Sesselkonformation konnte ausgeschlossen werden, da die Kopplungskonstanten  $^3J_{3'',4''}$  und  $^3J_{4'',5''}$  aufgrund der *trans-diaxialen* Anordnung  $\sim 9.0$  Hz entsprechend den  $\beta$ -L-Derivaten aufweisen sollten.

Des Weiteren konnte die Doppelbindung zwischen dem Oxindol- und Indoxyl-Baustein mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen als (*Z*)-konfiguriert bestätigt werden. Aufgrund der lokalen Nähe des Wasserstoffatoms H-4' zum Sauerstoffatom am Kohlenstoffatom C-3 wurde eine signifikante Tieffeldverschiebung dieses beobachtet. Beispielsweise liegt die chemische Verschiebung des Wasserstoffatoms H-4' in den  $^1H$ -NMR-Spektren der geschützten Indirubin-*N'*-glykoside in einem Bereich von  $\delta = 8.81 - 8.94$  ppm gegenüber dem Wasserstoffatom H-4 (7.65 – 7.74 ppm). Dieser anisotrope Effekt, der durch die Carbonylgruppe am Kohlenstoffatom C-3 verursacht wird, würde im Fall des (*E*)-Isomeren nicht auftreten. Eine Zuordnung mittels NOESY-Messungen war nicht möglich, da sich entlang der Doppelbindung nur quartäre Kohlenstoffatome befinden.

#### 3.3.1.4 Darstellung von Indirubin-3-monoximen

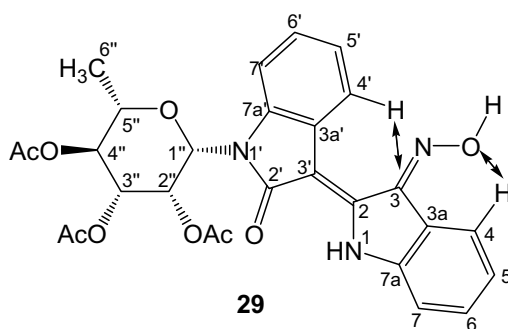
*N'*-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin (**15 $\beta$** ) und 5-Chlor-1'-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin (**20 $\beta$** ) wurden mit Hydroxylaminhydrochlorid zu den entsprechenden Indirubin-3-monoxim-Derivaten **29** (57 %) und **30** (49 %) umgesetzt. In einem zweiten Syntheseschritt wurden die Schutzgruppen unter katalytischen Bedingungen mit  $KO^tBu$  entfernt und die ungeschützten Derivate **31** in 70 %iger und **32** in 64 %iger Ausbeute als leuchtend rote Produkte erhalten (**Schema 3-11**).

### 3 Theoretischer Teil



**Schema 3-11:** Synthese der glykosidierten Indirubin-3-monoxime **31** und **32**. Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ , Pyridin,  $90\text{ }^\circ\text{C}$ , 7 h, (ii)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , RT, 12 h.

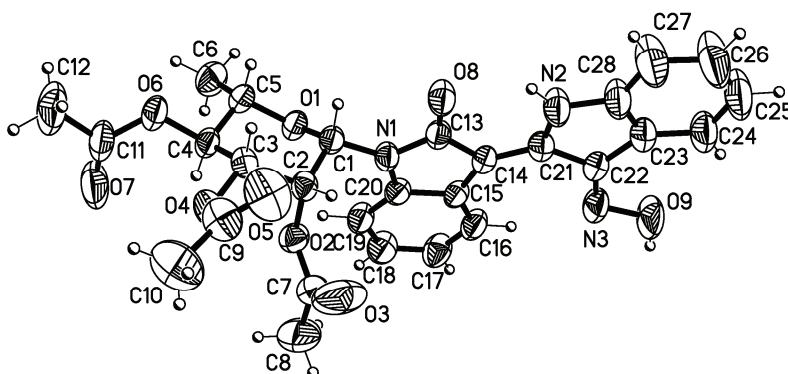
Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum wird eine signifikante Tieffeldverschiebung des Wasserstoffatoms H-4 beobachtet, was dafür spricht, dass das (*E*)-Isomer des Monoxims vorliegt. So erfährt dieses von Verbindung **15 $\beta$**  zu **29** eine chemische Verschiebung von  $\delta = 7.65$  nach  $8.82$  ppm. Ebenso konnte ein leichter Hochfeldshift des Wasserstoffatoms H-4' von  $\delta = 8.81$  nach  $8.43$  ppm beobachtet werden. Diese chemischen Verschiebungen dieser Wasserstoffatome lassen sich durch folgende graphische Darstellung der anisotropen Wechselwirkungen innerhalb der Molekülstruktur erklären (**Abb. 3-9**).



**Abb. 3-9:** Anisotrope Effekte bei Verbindung **29**.

Der geringe Hochfeldshift des Wasserstoffatoms H-4' liegt dem geringeren anisotropen Effekt der C=N-Doppelbindung verglichen mit der C=O-Doppelbindung zu Grunde.

Eine Tieffeldverschiebung durch eine Oximgruppe in entsprechender Konfiguration, wie sie beim Wasserstoffatom H-4 gefunden wurde, konnte auch von VEGA und DÍAZ festgestellt werden.<sup>58</sup> Sie stellten ebenfalls eine Veränderung der chemischen Verschiebung des Protons in  $\beta$ -Stellung zur Oximfunktion in Abhängigkeit von deren (*Z*) – respektive (*E*) – Konfiguration fest. Diese Tatsache konnte überdies durch die Lösung der Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden (**Abb. 3-10**). Auch die <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Sesselkonformation des Kohlenhydratfragmentes und die äquatoriale Lage des Aglykons sind eindeutig zu erkennen.



**Abb. 3-10:** ORTEP-Darstellung von 1'-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin-3-monoxim (**29**) mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der thermischen Ellipsoide.

### 3.3.2 Indirubin-*N*-glykoside

#### 3.3.2.1 Darstellung von *N*-Glykosylindoxylacetat

Um dem im vorstehenden Kapitel erfolgreich angewandten Syntheseprinzip folgend den Kohlenhydratbaustein nun an das Amin-Stickstoffatom vom Indirubin (**XIII**) anzuknüpfen, war es zunächst nötig, Indoxylacetat (**13**) mit dem Kohlenhydratbaustein zu verknüpfen. Dabei wurde zunächst folgende Synthesestrategie, die in **Schema 3-12** ersichtlich wird, verfolgt.<sup>59</sup> Ausgehend von L-Rhamnose (**4**) und dem Heterozyklus Indolin (**33**) wurde *N*-( $\alpha/\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indolin (**34 $\alpha/\beta$** ) in 81 %iger Ausbeute ( $\alpha/\beta \sim 1:4$ ) erhalten. Dabei kristallisierte **34 $\alpha/\beta$**  aus dem Reaktionsgemisch aus. Mittels Lösung der Röntgenkristallstrukturanalyse konnte die Struktur von *N*-( $\beta$ -L-Rhamnopyranosyl)indolin (**34 $\beta$** ) zusätzlich bestätigt werden (**Abb. 3-11**).

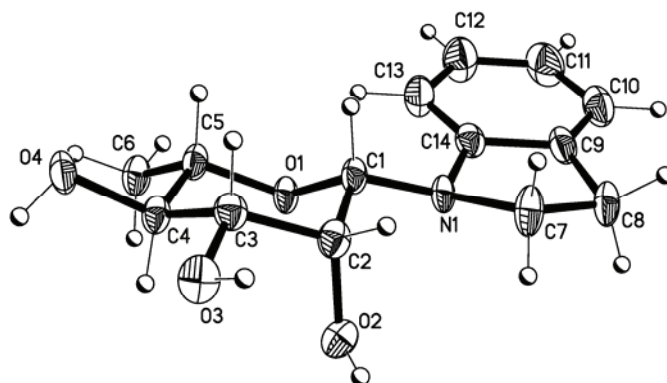
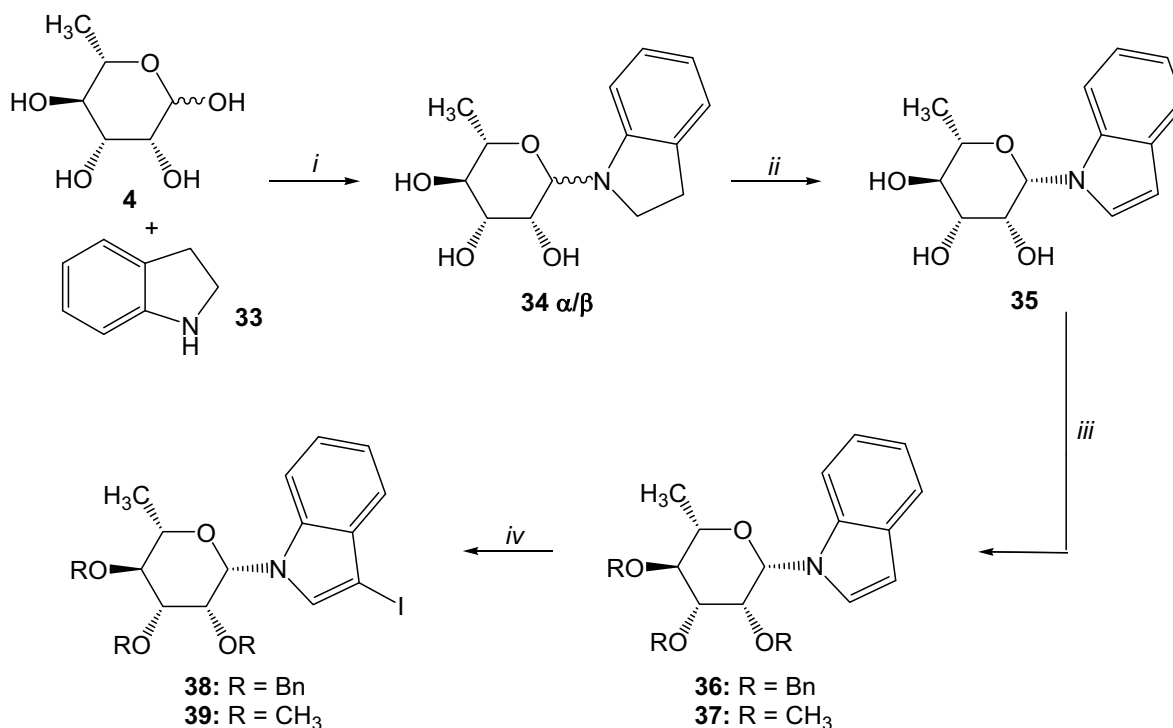


Abb. 3-11: ORTEP-Darstellung von Verbindung **34β** mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

Die Oxidationsreaktion mit DDQ ergab nach säulenchromatographischer Reinigung anomenreines *N*-β-*L*-Rhamnopyranosylindol (**35**) in 80 %iger Ausbeute bezogen auf das β-Anomer. Die sich anschließende Benzilylierung respektive Methylierung ergaben Verbindungen **36** in 76 %iger bzw. **37** in 91 %iger Ausbeute. In Anlehnung an BOCCHI et al., die von der Iodierung einfacher Indole in nahezu quantitativen Ausbeuten berichteten<sup>60,61</sup>, konnten durch die Umsetzung von *N*-(2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-β-*L*-rhamnopyranosyl)indol (**36**) sowie *N*-(2',3',4'-Tri-*O*-methyl-β-*L*-rhamnopyranosyl)indol (**37**) mit elementarem Iod bereits nach 45 Minuten Reaktionszeit nahezu quantitativ die 3-Iodindol-Derivate **38** und **39** isoliert (95-96 %) und charakterisiert werden (Schema 3-12).

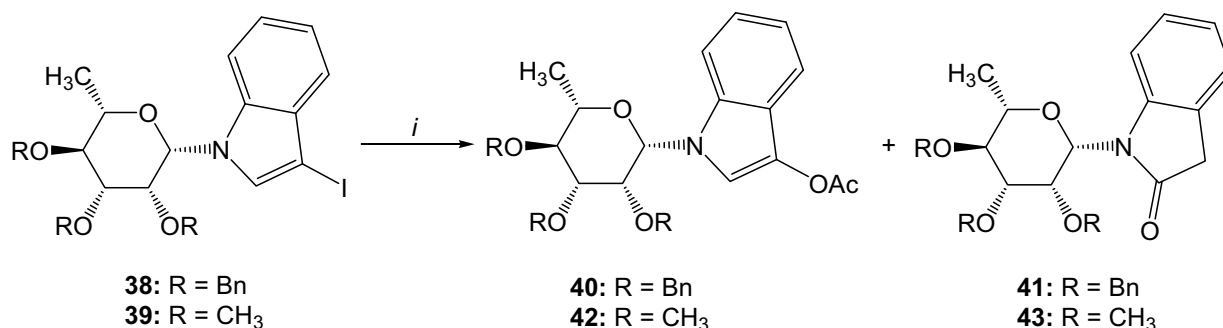


Schema 3-12: Synthese von 3-Iod-1-(2',3',4'-tri-*O*-benzyl-β-*L*-rhamnopyranosyl)indol (**38**) und 3-Iod-1-(2',3',4'-tri-*O*-methyl-β-*L*-rhamnopyranosyl)indol (**39**). Reagenzien und Bedingungen: (i) EtOH, RT, 12 h; (ii) DDQ, Dioxan, RT, 12 h; (iii) NaH, BnBr (**36**)/ MeI (**37**), DMF, 0 – 4 °C, 12 h; (iv) DMF, I<sub>2</sub>, NaOH, RT, 45 min.

### 3 Theoretischer Teil

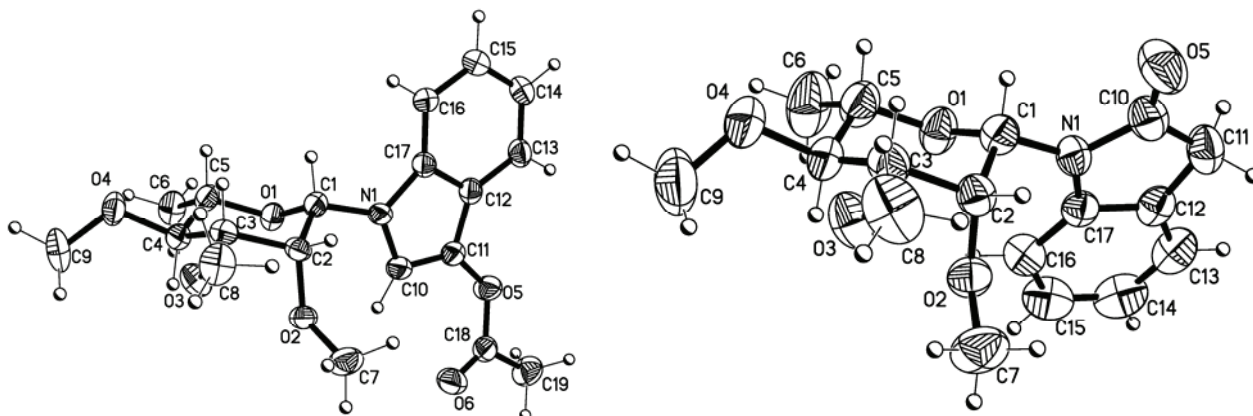
Dabei erfährt das Kohlenstoffatom C-3 im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum aufgrund des Iod-Substituenten eine Hochfeldverschiebung und befindet sich bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 57.0 - 57.4$  ppm.<sup>62</sup> Aufgrund der bei der Iodierung verwendeten basischen Reaktionsbedingungen wurden Ether-Schutzgruppen gegenüber Estergruppen innerhalb des Reaktionsverlaufes bevorzugt.

Anschließend wurden die 3-Iodindol-Derivate **38** und **39** mit einem Überschuss an Silberacetat in Essigsäure zu den gewünschten *N*-glykosidierten Indoxyl-3-acetaten **40** (60 %) und **42** (74 %) in guten Ausbeuten umgesetzt (**Schema 3-13**). Wie dem **Schema 3-13** zu entnehmen ist, konnte als Nebenprodukt jeweils das *N*-glykosidierte Oxindol-Derivat detektiert werden. So wurden das Benzyl-geschützte Derivat **41** in 21 %iger und die Methyl-geschützte Verbindung **43** in 19 %iger Ausbeute erhalten.



**Schema 3-13:** Synthese der glykosidierten Indoxyl-3-acetate **40** und **42**. Reagenzien und Bedingungen: (i) HOAc, AgOAc, 80°C, 4 h.

Überdies gelang es, die Strukturen der methylierten Derivate **42** und **43** mittels Röntgenkristallstrukturanalyse zu bestätigen (**Abb. 3-12**). Ferner wurden von WALSH et al. und MEWSHAW et al. Oxindol-Derivate unter analogen Reaktionsbedingungen als Produkte beobachtet, die aus der Umsetzung von 3-Haloindol-Derivaten in Gegenwart von 85 %iger Phosphorsäure hervorgingen.<sup>63,64</sup>



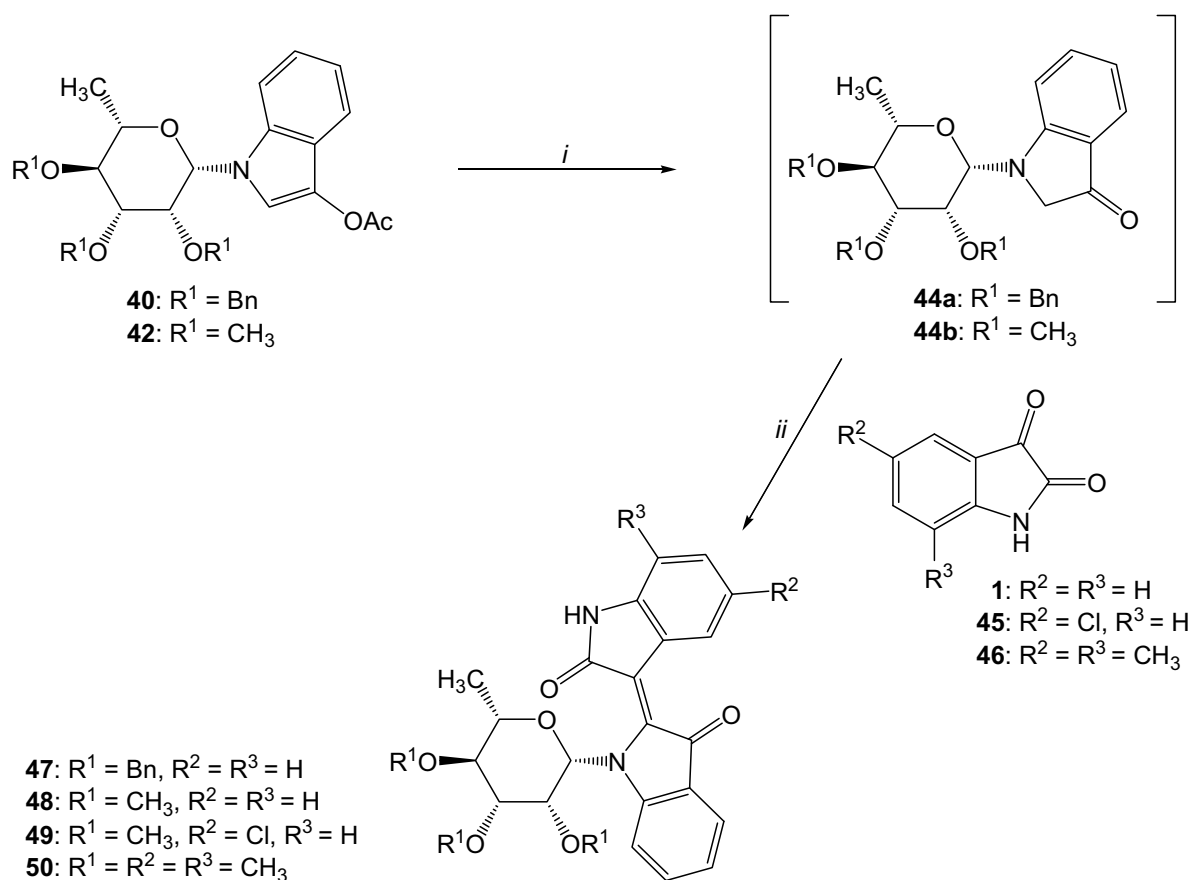
**Abb. 3-12:** ORTEP-Darstellung von Verbindung **42** (links) mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide und Verbindung **43** (rechts) mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

### 3 Theoretischer Teil

#### 3.3.2.2 Darstellung von Indirubin-*N*-glykosiden

Mit den Verbindungen **40** und **42** war nun die Möglichkeit gegeben, die analoge Aldol-Kondensation zum Indirubin-Derivat durch Umsetzung mit Isatin (**1**) durchzuführen. Alle Bemühungen durch eine Eintopf-Transformation unter Standardbedingungen ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , 1%ige methanol. HCl), bei der das entsprechende Indoxyl-*N*-glykosid *in situ* durch Desacetylierung des Heterozyklus von **40** respektive **42** erzeugt würde, um so das gewünschte Indirubin-*N*-glykosid unter anaeroben Reaktionsbedingungen zu gewinnen, scheiterten.

Alternativ dazu wurde die Strategie dahingehend verändert, dass die Abspaltung der Acetylgruppen am Heterozyklus zunächst unter milden basischen und reduktiven Bedingungen mittels Natriumsulfit erfolgte (**Schema 3-14**).<sup>65,66</sup> Die Desacetylierung des Methyl-geschützten Derivates **42** war bereits nach 3 Stunden bei 80 °C vollständig, wohingegen die Benzyl-geschützte Verbindung **40**, wahrscheinlich aufgrund des hohen sterischen Anspruches, im Druckrohr bei 110 °C für 2 Tage gerührt werden musste bis vollständige Umsetzung zu verzeichnen war. In beiden Fällen konnte das leicht gelblich gefärbte Indoxyl-*N*-rhamnosid (**44a**, **44b**) als fluoreszierender Punkt auf dem Dünnschichtchromatogramm unter UV-Licht detektiert werden. Das scheinbar in Gegenwart von Sauerstoff instabile Indoxyl-Derivat (**44a**, **44b**) wurde als Rohprodukt sofort für den sich anschließenden Syntheseschritt verwendet.

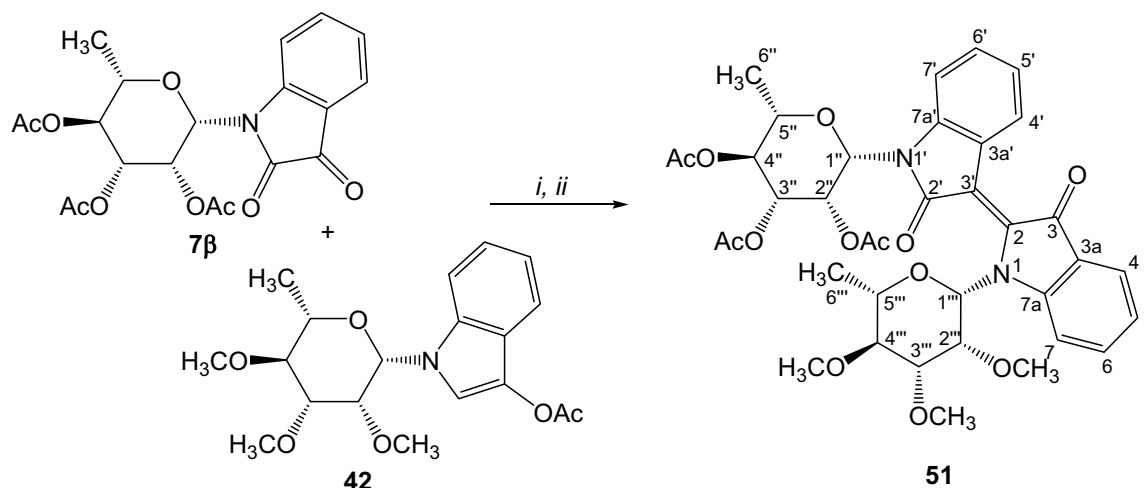


**Schema 3-14:** Synthese von den geschützten Indirubin-*N*-glykosiden **47** – **50**. Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , Dioxan,  $\text{H}_2\text{O}$  (**40**: 110 °C, 2 d; **42**: 80 °C, 3 h); (ii) Piperidin, Benzen, 80 °C, 2 h.



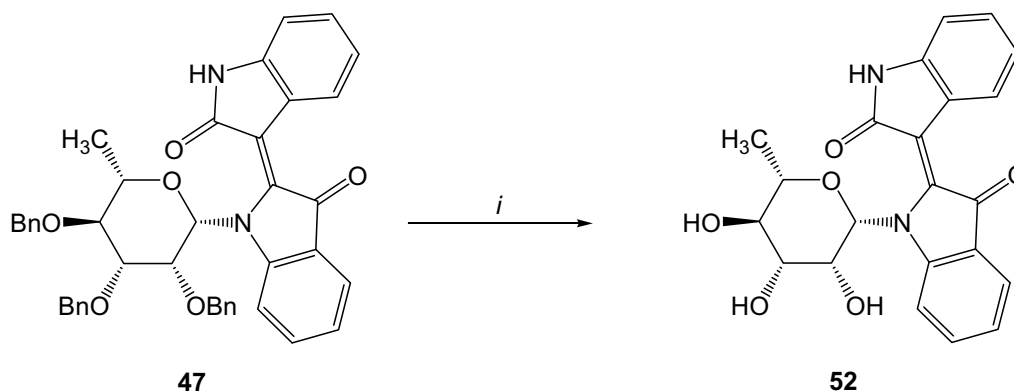
Die Umsetzung mit Isatin (**1**) in trockenem entgastem Benzen und einer katalytischer Menge an Piperidin<sup>67, 68, 69</sup> unter anaeroben Bedingungen ergab nach bereits 2 Stunden die gewünschten Indirubin-*N*-glykoside **47** bzw. **48** (Schema 3-14). Des Weiteren waren substituierte Derivate zugänglich. So konnte ausgehend von 5-Chlorisatin (**45**) das 5'-Chlor-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-methyl-β-L-rhamnopyrano-syl)indirubin (**49**) in 33 %iger Ausbeute und ausgehend von 5,7-Dimethylisatin (**46**) das 5',7'-Dimethyl-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-methyl-β-L-rhamnopyranosyl)indirubin (**50**) in 39 %iger Ausbeute dargestellt werden (Schema 3-14).

Zusätzlich gelang es das erste *N,N'*-bisglykosidierte Indirubin **51** ausgehend von Isatin-*N*-rhamnosid **7β** und Indoxyl-3-acetat **42** unter analogen Reaktionsbedingungen in 27 %iger Ausbeute darzustellen (Schema 3-15). Desacetylierungsexperimente von Derivat **51** unter basischen Bedingungen (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KO<sup>t</sup>Bu) brachten jedoch ein negatives Ergebnis hervor, denn das Dünnschichtchromatogramm ließ eine Vielzahl an Zersetzungsprodukten vermuten.



**Schema 3-15:** Synthese des Indirubin-*N,N'*-bisglykosids **51**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, Dioxan, H<sub>2</sub>O, 80 °C, 3 h; (ii) Piperidin, Benzen, 80 °C, 2 h.

Bemühungen, die Methyl-Schutzgruppen zu entfernen, waren nicht erfolgreich. Allerdings gelang es, die Benzylgruppen von Derivat **47** unter milder Lewissäure-Katalyse mittels BBr<sub>3</sub> und anschließender wässriger Aufarbeitung zu entfernen und *N*-β-L-Rhamnopyranosylindirubin (**52**) wurde als violetter Feststoff in 67 %iger Ausbeute erhalten (Schema 3-16).



**Schema 3-16:** Synthese des ungeschützten Indirubin-*N*-rhamnosids **52**. Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 3.5 h.

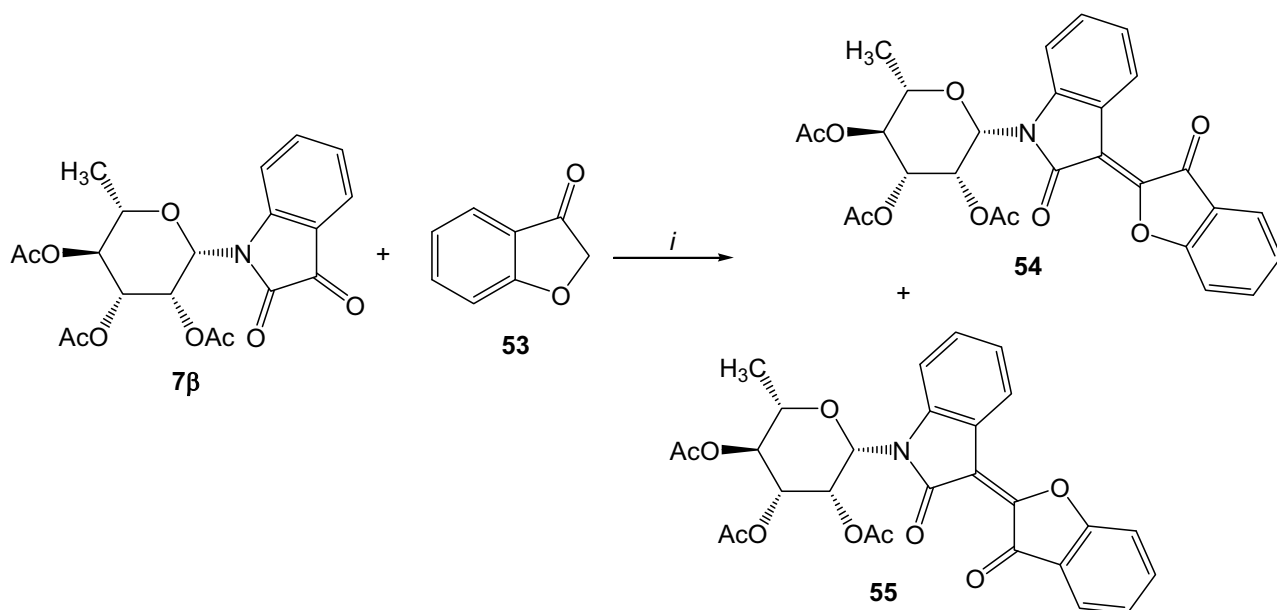
Auch hier konnte in allen Fällen die Doppelbindung zwischen dem Oxindol- und Indoxyl-Baustein als (*Z*)-konfiguriert gefunden werden, da bei diesen Glykosiden ebenfalls die charakteristische Tieffeldverschiebung des Wasserstoffsignals H-4' gegenüber H-4 zu beobachten ist. So befindet sich das Wasserstoffsignal H-4' bei den geschützten Derivaten **47** – **51** bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 8.61 - 8.80$  ppm, wohingegen sich das Wasserstoffatom H-4 bei diesen Derivaten eine chemische Verschiebung von  $\delta = 7.54 - 7.64$  ppm aufweist. Bemerkenswert ist, dass zum Beispiel das Wasserstoffatom H-7 bei Derivat **52** im Vergleich zu dem *N'*-glykosidierten Derivat **14 $\beta$**  einen signifikanten Tieffeldshift erfährt ( $\delta_{14\beta} = 7.42$  ppm,  $\delta_{52} = 8.20$  ppm), was durch wahrscheinliche Wechselwirkungen mit dem Ringsauerstoffatom des Kohlenhydratfragmentes erklärbar ist. Da auch das Kohlenhydratproton H-2'' im Derivat **52** mit  $\delta_{52} = 4.75$  ppm deutlich entschirmter ist als bei Verbindung **14 $\beta$**  mit  $\delta_{14\beta} = 3.86$  ppm, ist es ebenso plausibel, dass zusätzlich eine Wechselwirkung dieses Wasserstoffatoms mit der C=O-Bindung am Kohlenstoffatom C-2' besteht.

#### 3.4 Heteroanaloge Indirubin-*N'*-glykoside

##### 3.4.1 Sauerstoff-Analoga

Im Rahmen meiner Arbeit gelang es, *N*-Rhamnopyranosylisatin **7 $\beta$**  unter milden aciden und anaeroben Bedingungen mit 3-Cumaranon (**53**) zu dem Sauerstoff-Analogon des Indirubin-*N*-rhamnosids **15 $\beta$**  umzusetzen. Dabei wurde Verbindung **7 $\beta$**  in einem Essigsäure/Acetanhydrid-Gemisch (3:1) mit 1.5 Äquivalenten 3-Cumaranon (**53**) und 4 Äquivalenten Natriumacetat für 1.5 Stunden bei  $80\text{ }^\circ\text{C}$  unter Argonatmosphäre erfolgreich zur Reaktion gebracht.<sup>70</sup> Dies führte zu einem (*E/Z*)-Isomerengemisch, welches säulenchromatographisch und mittels präparativer

Dünnschichtchromatographie getrennt werden konnte. 3-[3'-Cumaranon-2'-(*Z*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**54**) wurde in 55 %iger und 3-[3'-Cumaranon-2'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**55**) in 41 %iger Ausbeute erhalten (**Schema 3-17**).



**Schema 3-17:** Bildung von 3-[3'-Cumaranon-2'-(*Z*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**54**) und 3-[3'-Cumaranon-2'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**55**). Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 1.5 h.

Unter ähnlichen Bedingungen wurde 2006 von ALTINTAŞ et al. Isatin (**1**) mit Thiazolidinonen zu den entsprechenden Aldol-Kondensationsprodukten in Ausbeuten von 75 – 95 % umgesetzt. Das (*Z*)-Isomer stellt genau wie bei den Indirubin-*N'*-glykosiden (*Kap.* 3.3) das thermodynamisch stabilere Produkt dar. Diese Tatsache konnte durch weitere Untersuchungen bestätigt werden. Hierfür wurde die oben beschriebene Reaktion mit unterschiedlichen Reaktionszeiten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der **Tab. 3-2** dargestellt.

**Tab. 3-2:** *E/Z*-Verhältnis in Abhängigkeit von den Reaktionszeiten.

t	<b>54</b> <sup>a</sup>	<b>55</b> <sup>a</sup>
1 h	29 %	43 %
1.5 h	55 %	41 %
2 h	42 %	27 %
3.5 h	42 %	23 %
13 h	40 %	22 %

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten

### 3 Theoretischer Teil

Durch Umsetzung der Acetyl-geschützten Isatin-*N*-glykoside **9** – **11** mit 3-Cumaranon (**53**) unter milden aciden und anaeroben Bedingungen gelang es K. M. DRILLER im Rahmen ihrer Diplomarbeit weitere Sauerstoff-Analoga in guten Ausbeuten darzustellen (Tab. 3-3).<sup>71</sup>

Dabei wurde festgestellt, dass die Reaktionszeit einen signifikanten Einfluss auf die Produktverteilung der beiden Isomere hat und dass das (*E*)-Isomer **55** das kinetisch bevorzugte Produkt zu sein scheint, da es zu Beginn schneller gebildet wird und zunächst das Hauptprodukt darstellt. Mit zunehmender Reaktionszeit wandelt es sich dann in das thermodynamisch stabilere (*Z*)-Isomer **54** um, bis sich bereits nach 2 Stunden das Produktverhältnis nur noch geringfügig verändert und sich ein Gleichgewicht einstellt. Es wurde ebenfalls beobachtet, dass sich dieses Gleichgewicht im Fall des reinen (*E*)-Isomers **55** auch im NMR-Röhrchen bei Verwendung von deuteriertem Chloroform als Lösungsmittel einstellt und ein Isomeregemisch (*Z/E* ~ 2:1) erhalten wurde. Diese Gleichgewichtseinstellung wird vermutlich durch die im deuterierten Chloroform geringfügig vorhandenen Säurespuren (HCl) katalysiert. Die Verlängerung der Reaktionszeit führte allerdings zu einer Verminderung der Ausbeuten aufgrund von auftretenden Nebenreaktionen, wie das Dünnschichtchromatogramm vermuten ließ, so dass zum Beispiel für die Rhamnose die optimale Reaktionszeit von 1.5 Stunden gefunden wurde.

Die erhaltenen Ausbeuten aller Umsetzungen bei entsprechender optimaler Reaktionszeit sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

**Tab. 3-3:** Ergebnisse der Synthese der Sauerstoff-analogen Indirubin-*N'*-glykoside der L-Rhamnose, D-Glucose, D-Mannose und D-Galactose.

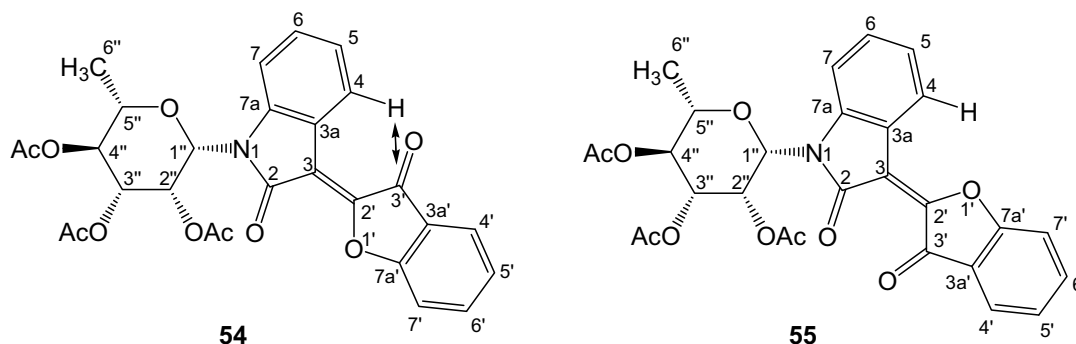
Glykosylrest	<i>Z</i> -Isomer <sup>a</sup>	<i>E</i> -Isomer <sup>a</sup>	t
β-L-rhamno	<b>54</b> , 55 %	<b>55</b> , 41 %	1.5 h
β-D-gluco	<b>56</b> , 45 %	<b>57</b> , 26 %	2 h
β-D-manno	<b>58</b> , 44 %	<b>59</b> , 37 %	2 h
β-D-galacto	<b>60</b> , 52 %	<b>61</b> , 37 %	45 min

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten

Es bestätigt sich die schon bei den L-rhamno-Verbindungen näher untersuchte Tendenz, dass das (*Z*)-Isomer das thermodynamisch stabilere Produkt darstellt. Die Konfiguration und die Konformation der Produkte **54** – **61** wurden NMR-spektroskopisch untersucht. Die Zuordnung der Signale wurde unter Verwendung von DEPT und zwei-dimensionalen <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY und <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-Korrelationsspektren (HETCOR, HSQC) getroffen.

Die Zuordnung der (*E/Z*)-Isomere erfolgte im Fall der (*Z*)-Isomere durch die signifikante Tieffeldverschiebung des Wasserstoffatoms H-4 im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in einem Bereich von

$\delta = 9.40 - 9.48$  ppm, was durch die Nähe des Sauerstoffatoms am Kohlenstoffatom C-3' zum Wasserstoffatom H-4 bewirkt wurde (**Abb. 3-13**).



**Abb. 3-13:** Tieffeldverschiebung des Wasserstoffatoms H-4 im Fall des (Z)-Isomers **54** gegenüber des (E)-Isomers **55**.

Das (E)-Isomer weist eine solche Tieffeldverschiebung nicht auf. Das H-4-Signal ist daher im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in einem Bereich von  $\delta = 8.01 - 8.09$  ppm zu finden.

Experimente zur Desacetylierung der Verbindungen und zur Synthese der 3'-Monoxim-Derivate waren nicht erfolgreich.

#### 3.4.2 Schwefel-Analoga

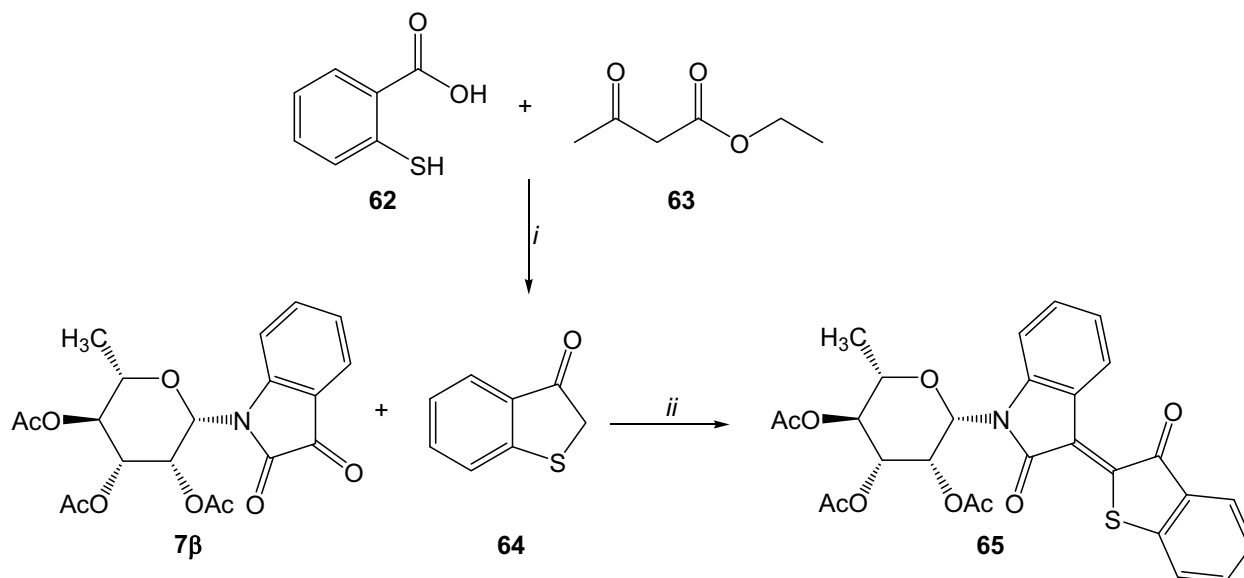
Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurde auf die Analogien hingewiesen, die das 3-Oxythionaphthen in seinen Reaktionen sowohl mit dem  $\alpha$ -Naphthol als auch mit dem Indoxyl zeigt.<sup>72, 73</sup> Es ist bekannt, dass Verbindungen, die eine reaktive Methylengruppe enthalten, wie Indoxyl (**VIII**) und Thioindoxyl (**64**), immer mit der 3- oder  $\beta$ -Carbonylgruppe des Isatin-Moleküls (**1**) kondensieren. Dabei weisen die Schwefel-haltigen Edukte höhere Reaktivitäten als die Sauerstoff-haltigen Verbindungen auf. Die so erhaltenen Schwefel-Farbstoffe besitzen deutlich größere Stabilitäten im Vergleich zu den Sauerstoff-analogen Verbindungen, die aus den 3-Cumaranonen erhalten wurden.<sup>74,75,76</sup>

Aus diesem Grund erschien es sinnvoll, die entsprechenden Schwefel-analogen Indirubin-N'-glykoside herzustellen. Die dem 3-Cumaranon (**53**) analoge Schwefel-Verbindung 2,3 Dihydrobenzothiophen-3-on (Thioindoxyl) (**64**) wurde nach FRIEDLÄNDER hergestellt.<sup>77, 78</sup>

Dabei wurde Thiosalicylsäure (**62**) und Acetessigsäureethylester (**63**) mit konzentrierter Schwefelsäure bei 40 °C unter Ringschluß zum Benzothiophen unter CO<sub>2</sub>/SO<sub>2</sub>-Abgabe umgesetzt und danach der Wasserdampfdestillation unterworfen. Die Umsetzung des Acetyl-geschützten Isatin-N-rhamnosides **7 $\beta$**  mit Thioindoxyl (**64**) wurde von K. M. DRILLER im Rahmen ihrer Diplomarbeit unter milden aciden und anaeroben Bedingungen (analog *Kap. 3.4.1*) in sehr guten

### 3 Theoretischer Teil

Ausbeuten durchgeführt. Als einziges Isomer wurde 3-[3'-Oxo-benzo[*b*]thiophen-2'-(*Z*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**65**) nach 1 Stunde bei 80 °C in 90 %iger Ausbeute isoliert und charakterisiert (Schema 3-18).



**Schema 3-18:** Bildung von 3-[3'-Oxo-benzo[*b*]thiophen-2'-(*Z*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**65**). Reagenzien und Bedingungen: (i) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 40 °C, 2 h; (ii) Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>COOH, NaOAc, 80 °C, 1 h.

Die Reaktion verläuft jedoch deutlich schneller als bei den entsprechenden Sauerstoff-Analoga. Überdies entsteht nur das thermodynamisch stabilere (*Z*)-Isomer. Es konnte anhand der charakteristischen Tieffeldverschiebung des Wasserstoffatoms H-4 im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum identifiziert werden. Auch hier wurde die Reaktion zusätzlich mit den Isatin-*N*-glykosiden **9** – **11** durchgeführt und die Produkte **65** – **68** in Ausbeuten von 72 – 95 % (Tab. 3-4) erhalten.

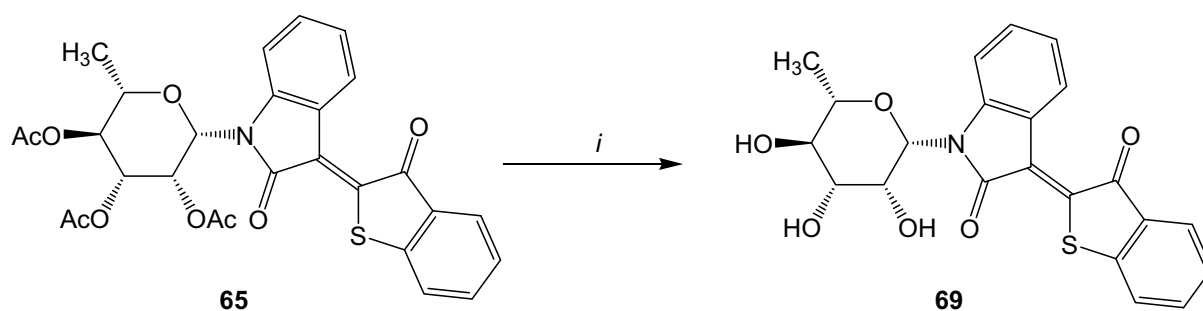
**Tab. 3-4:** Ergebnisse der Synthese der Schwefel-analogen Indirubin-*N'*-glykoside der L-Rhamnose, D-Glucose, D-Mannose und D-Galactose.

Glykosylrest	<i>Z</i> -Isomer	Ausbeute <sup>a</sup>	t
$\beta$ -L-rhamno	<b>65</b>	90 %	1 h
$\beta$ -D-gluco	<b>66</b>	72 %	1 h
$\beta$ -D-manno	<b>67</b>	95 %	1 h
$\beta$ -D-galacto	<b>68</b>	93 %	1 h

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten

Die geläufige Methode zur Entfernung von Acetyl-Schutzgruppen – die Entschützung unter ZEMPLÉN-Bedingungen<sup>79</sup> – erwies sich bei den Verbindungen **65** – **68** gegenüber eines sauren Reaktionsmediums als geeignet, um die entsprechenden entschützten Derivate **69** – **72** zu generieren. Bei der Anwendung dieser Bedingungen auf die Verbindung **65** wurde 3-[3'-Oxo-

benzo[*b*]thiophen-2'-(*Z*-yliden]-1-( $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**69**) in 78 %iger Ausbeute erhalten (Schema 3-19).



**Schema 3-19:** Desacetylierung der Schwefel-analogen Indirubin-*N'*-glykoside am Beispiel von Verbindung **65**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Na, CH<sub>3</sub>OH, RT, 3h.

Die erhaltenen Ausbeuten und Reaktionszeiten für die entschützten Derivate **69** – **72** sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt (Tab. 3-5).

**Tab. 3-5:** Ergebnisse der Desacetylierung der Schwefel-analogen Indirubin-*N'*-glykoside.

Glykosylrest	<i>Z</i> -Isomer	Ausbeute <sup>a</sup>	t
$\beta$ -L-rhamno	<b>69</b>	78 %	3 h
$\beta$ -D-gluco	<b>70</b>	75 %	12 h
$\beta$ -D-manno	<b>71</b>	84 %	12 h
$\beta$ -D-galacto	<b>72</b>	56 %	12 h

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten

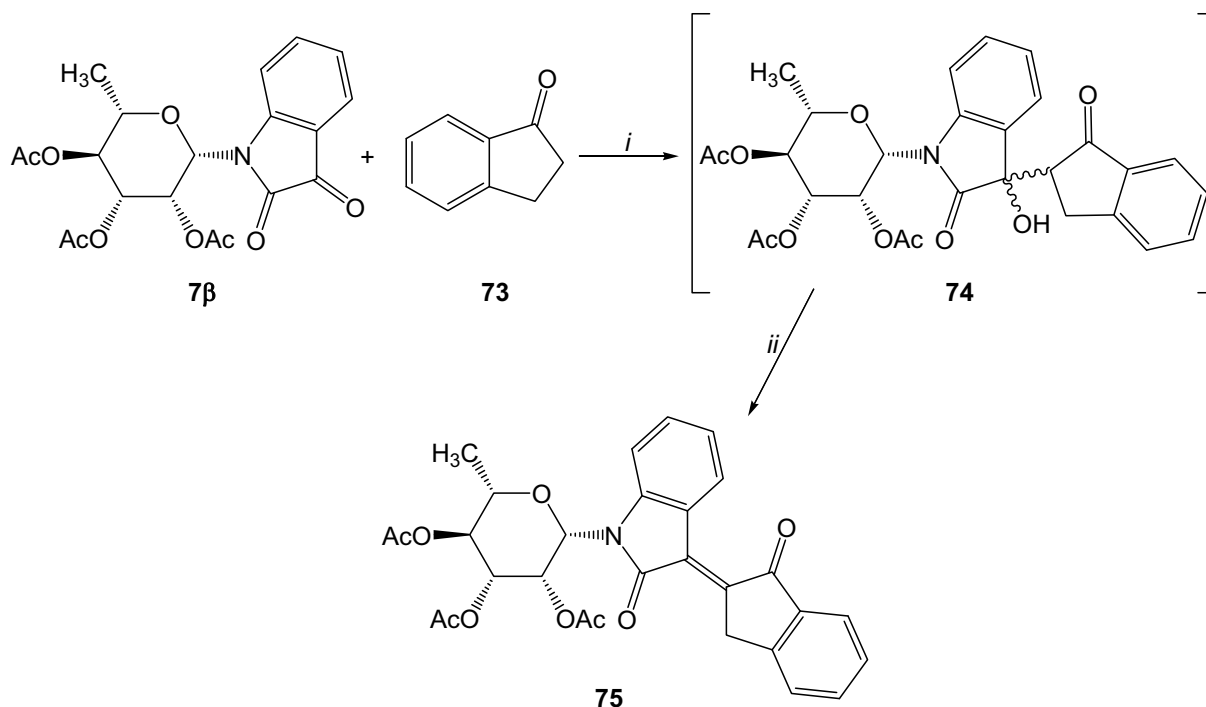
Aufgrund der höheren Reaktivität des Thioindoxyls (**64**) gegenüber dem 3-Cumaranon (**53**) verläuft die Synthese der Schwefel-analogen Indirubin-*N'*-glykoside im Vergleich zu den Sauerstoff-analogen Verbindungen insgesamt deutlich schneller. Ebenso sind die erhaltenen Reaktionsprodukte stabiler. Beispielsweise verläuft die Desacetylierung unter ZÉMPLEN-Bedingungen schnell und in sehr guten Ausbeuten. Im Fall der Sauerstoff-analogen Indirubin-*N'*-glykoside wurde jedoch eine Reaktion am Carbonyl-Kohlenstoffatom C-3 beobachtet und die Desacetylierung unter diesen Bedingungen schlug fehl. Offensichtlich bewirkt der Austausch des Ringsauerstoffs durch den Schwefel eine signifikante Stabilitätssteigerung.

Die generell geringere Stabilität von Cumaranon-Derivaten im Vergleich zu seinen Schwefel-Analoga wurde schon 1914 von FRIES et al. festgestellt, indem 2-Thionaphthen-2'-cumaronindigo verschiedenen Reaktionen unterworfen wurde und sich herausstellte, dass der Sauerstoff-haltige immer vor dem Schwefel-haltigen Ring angegriffen wird.<sup>80</sup>

### 3 Theoretischer Teil

#### 3.4.3 Kohlenstoff-Analoga

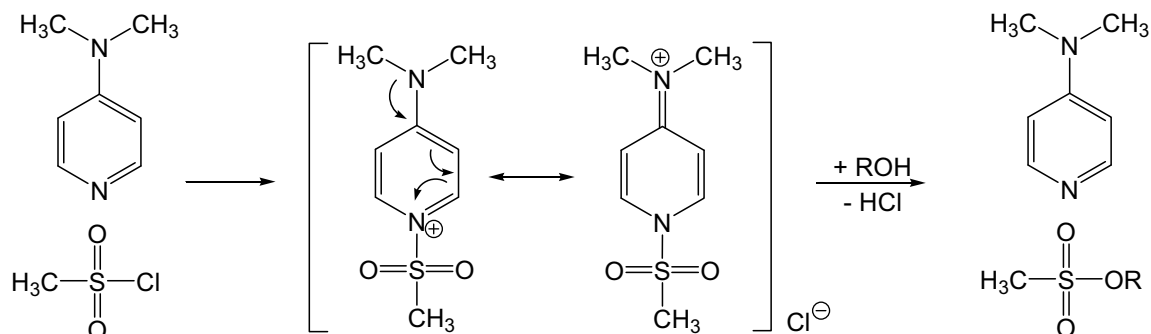
Auch Kohlenstoff-analoga Indiubin-Derivate konnten in guten Ausbeuten erhalten werden. Da Verbindung **75** unter milden aciden Bedingungen (analog *Kap. 3.4.1*) nur in moderaten Mengen isoliert werden konnte, wurde darauf zurückgegriffen, den Aldoladditions- und Aldolkondensationsanalogen Schritt separat durchzuführen. Der Additionsschritt von Isatin-*N*-rhamnosid **7β** an 1-Indanon (**73**) erfolgte in Ethanol unter Zugabe einer äquimolaren Menge Triethylamin.<sup>81</sup> Nach 12 stündigem Rühren bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle) entstand zunächst das Diastereomergemisch **74** mit neuen chiralen Zentren an den Kohlenstoffatomen C-3 und C-2'. Dabei wurde auf die vollständige Charakterisierung dieses Gemisches verzichtet. Die Eliminierung von Wasser zur ungesättigten Zielverbindung **75** konnte durch die Überführung in das Methansulfonylderivat realisiert werden. Unter Verwendung von 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP), Methansulfonylchlorid, sowie Triethylamin bei 0 °C → Raumtemperatur in Dichlormethan konnte die Einführung der Methansulfonylgruppe sowie der Eliminierungsschritt nach einem Tag vollzogen werden (**Schema 3-20**). Das orange gefärbte 3-(1'-Indanon-2'-(*E*-yliden)-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-β-*L*-rhamnopyranosyl)oxindol (**75**) wurde nach dieser 2-stufigen Reaktion in einer Gesamtausbeute von 94 % erhalten.



**Schema 3-20:** Synthese von 3-(1'-Indanon-2'-(*E*-yliden)-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-β-*L*-rhamnopyranosyl)oxindol (**75**): Reagenzien und Bedingungen: (i) Et<sub>3</sub>N, EtOH, RT, 12 h; (ii) DMAP, Et<sub>3</sub>N, MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 20 h.

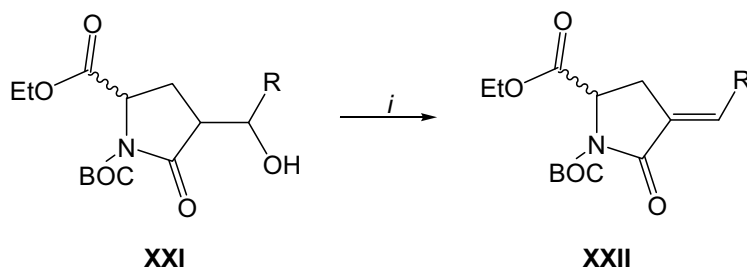


DMAP fungiert in dieser Kondensationsreaktion als nucleophiler Katalysator ("STEGLICH – Katalysator") und aktiviert Methansulfonylchlorid (**Schema 3-21**). Die entstehende Salzsäure wird durch das vorhandene Triethylamin, welches gleichzeitig als Base für die nachfolgende Eliminierung wirksam ist, abgefangen.



**Schema 3-21:** Mechanismus der DMAP-katalysierten Reaktion.

BUNCH et al. war es möglich unter nahezu analogen Kondensationsbedingungen, die Pyroglutamate **XXII** aus den entsprechenden chiralen Vorstufen **XXI** (**Schema 3-22**) in Ausbeuten von 67 – 80 % zu erhalten.<sup>82</sup> Reaktionen ohne Verwendung von DMAP führten bei BAKER et al. und ESQUERRA et al. zu einer erheblichen Verlängerung der Reaktionszeit bei eben solchen Pyroglutamaten.<sup>83, 84</sup>



**Schema 3-22:** Darstellung von Pyroglutamaten nach BUNCH et al.<sup>82</sup> Reagenzien und Bedingungen: (i) DMAP, Et<sub>3</sub>N, MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Es wurden Variationen am Kohlenhydratfragment wie auch am Aglykon vorgenommen. Insgesamt wurden Ausbeuten von 39 – 94 % erreicht. Das Produktspektrum wird in **Abb. 3-14** ersichtlich. Es wurden neben der *L*-rhamno-Verbindung **75** auch die *D*-gluco- und *D*-galacto-Derivate (**78**, **80**) dargestellt. Umsetzungen der Isatin-Derivate **7β** und **9** mit 5-Brom-1-indanon (**76**) ergaben die am Aglykon substituierten Verbindungen **77** und **79**. Dabei konnten die Rhamnosyl-Derivate im Allgemeinen säulenchromatographisch leichter gereinigt und mit den besten Ausbeuten erhalten werden.

### 3 Theoretischer Teil

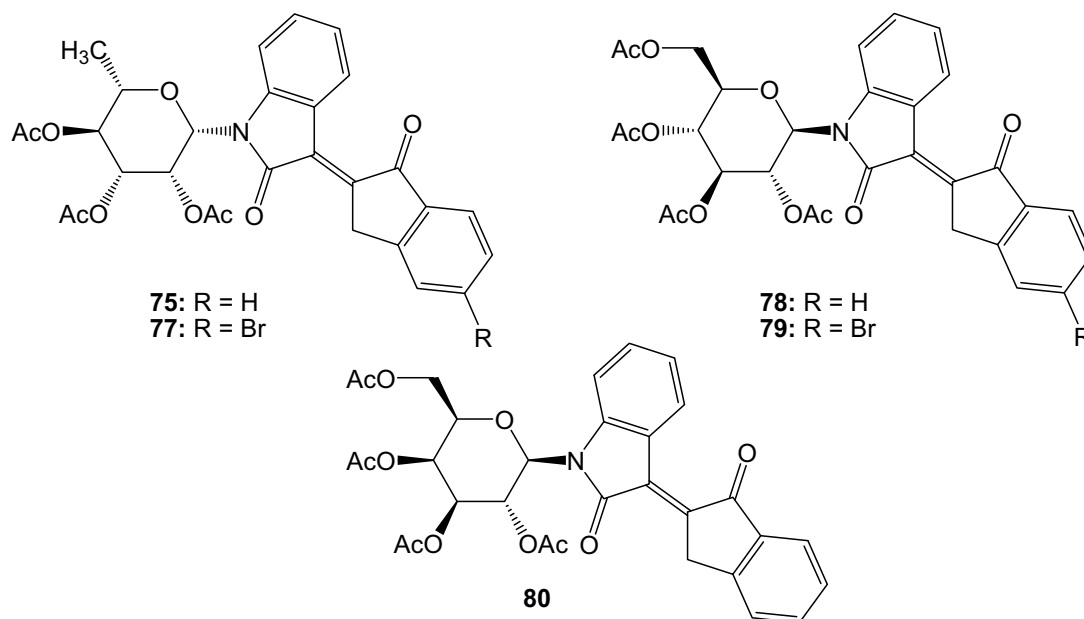
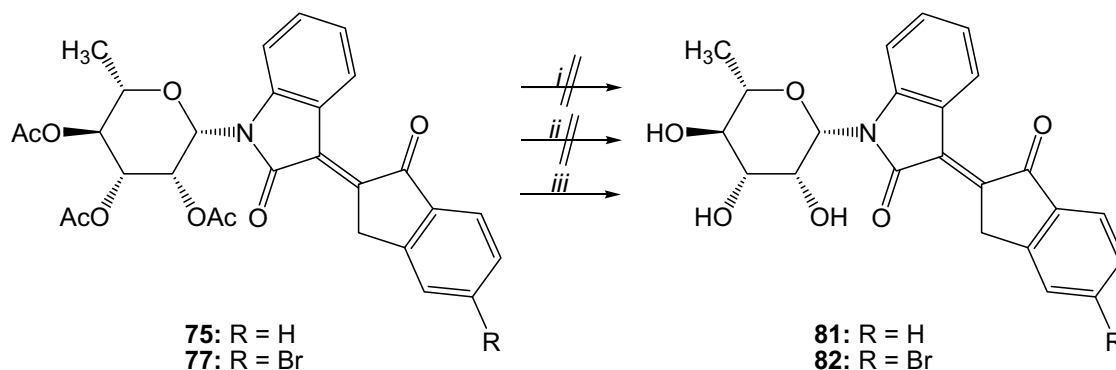


Abb. 3-14: Produktspektrum der glykosidierten 3-(1'-Indanon-2'-(*E*)-yliden)oxindole **75**, **77** – **80**.

Die Doppelbindung zwischen dem 1-Indanon- und dem glykosidierten Oxindol-Baustein wurde analog den Indirubin-*N'*-glykosiden als (*E*)-konfiguriert gefunden. Das bedeutet, dass sich die Carbonylgruppen auf gegenüberliegenden Seiten der Doppelbindung befinden. Die chemische Verschiebung für das Wasserstoffatom H-4 befindet sich im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei den Verbindungen **75**, **77** – **80** in einem Bereich von  $\delta = 9.22 - 9.33$  ppm. Daraus kann geschlossen werden, dass eine anisotrope Wechselwirkung mit dem Carbonylsauerstoffatom C-3' besteht. Ebenso konnte bei den Pyroglutamaten unter analogen Reaktionsbedingungen das (*E*)-Isomer vorzugsweise beobachtet werden (**Schema 3-22**). Die CH<sub>2</sub>-Gruppe wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum als Singulett bei einer chemischen Verschiebung im Bereich von  $\delta = 4.33 - 4.38$  ppm sichtbar. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum befindet sich diese bei  $\delta = 33.8$  ppm respektive  $\delta = 34.2$  ppm. Das Signal des Kohlenstoffatoms C-1' ist mit  $\delta = 193.6 - 195.0$  ppm deutlicher ins Tieffeld verschoben als das korrespondierende Signal des Kohlenstoffatoms C-3 der Indirubin-*N'*-glykoside. Zur Bestätigung des Indanonfragments in den Verbindungen **75**, **77** – **80** wurden außerdem NMR-Spektren von dimeren Indanonon herangezogen.<sup>85</sup> Weiterhin sind die Kohlenstoffatome C-3, C-4' und C-7a' in den Derivaten **75**, **77** – **80** gegenüber den analogen Indirubin-Derivaten bis zu  $\sim 23$  ppm ins Tieffeld verschoben. Die Ursache liegt wahrscheinlich in dem Fehlen des freien Elektronenpaares des Stickstoffatoms begründet, wie es bei den Indirubin-Derivaten der Fall ist, welches eine diskrete Elektronendichte für die genannten Kohlenstoffatome bereitstellt. Bei den Kohlenstoff-analogen Verbindungen zeichnet sich das Fehlen des Elektronenpaares auch noch schwach bei den Kohlenstoffatomen C-4 und C-6' mit einer Tieffeldverschiebung von  $\sim 3 - 6$  ppm ab.

Unter basischen Bedingungen war die Entschützung der Acetyl-Gruppen beider Verbindungen **75** und **76** nicht erfolgreich. Dagegen gelang es, mittels 1 %iger methanolischer HCl<sup>86</sup> das gewünschte 3-(Indan-1'-on-2'-yliden)-1- $\beta$ -L-rhamnopyranosyloxindol (**81**) in 67 %iger und 3-(5'-Brom-indan-1'-on-2'-yliden)-1- $\beta$ -L-rhamnopyranosyloxindol (**82**) in 63 %iger Ausbeute zu erhalten (Schema 3-23).

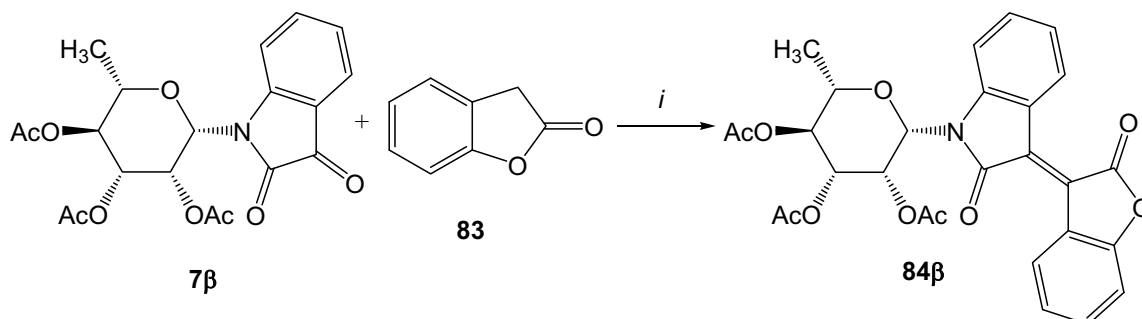


Schema 3-23: Desacetylierung der Kohlenstoff-analogen Indirubin-*N'*-glykoside **81** und **82**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, RT, 12 h; (ii) KO<sup>t</sup>Bu, CH<sub>3</sub>OH, RT, 12 h; (iii) 1%ige methanolische HCl, RT, 12 h.

### 3.5 Heteroanaloge Isoindigo-*N*-glykoside

#### 3.5.1 Sauerstoff-Analoga

Durch Umsetzung der Acetyl-geschützten Isatin-*N*-Glykoside **7** – **11** mit 2-Cumaranon (**83**) unter milden aciden Bedingungen war es möglich, die Sauerstoff-Analoga der Isoindigo-*N*-glykoside **84** – **88** in zufriedenstellenden Ausbeuten darzustellen.<sup>87</sup> So wurde **84 $\beta$**  durch Umsetzung von *N*-Rhamnopyranosylisatin **7 $\beta$**  mit 1.5 Äquivalenten 2-Cumaranon (**83**) in einem Essigsäure/Acetanhydrid-Gemisch unter Zusatz von 4 Äquivalenten Natriumacetat in 44 %iger Ausbeute erhalten (Schema 3-24).

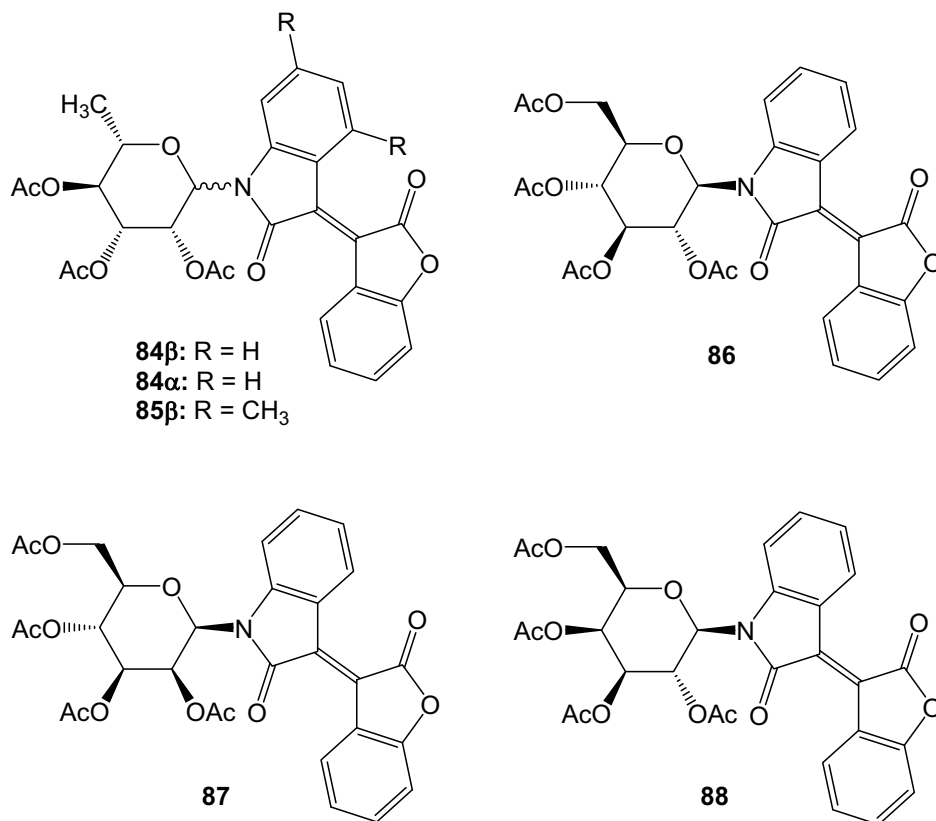


Schema 3-24: Synthese von 3-[2'-Cumaranon-1'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**84 $\beta$** ). Reagenzien und Bedingungen: (i) Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>COOH, NaOAc, 100 °C, 5 h.

Diese Synthesemethode scheint sich zu bewähren, da sowohl das  $\alpha$ -Derivat **7 $\alpha$**  und das substituierte Isatin-*N*-rhamnosid **8 $\beta$**  als auch andere Kohlenhydratbausteine eingesetzt werden konnten, um die

### 3 Theoretischer Teil

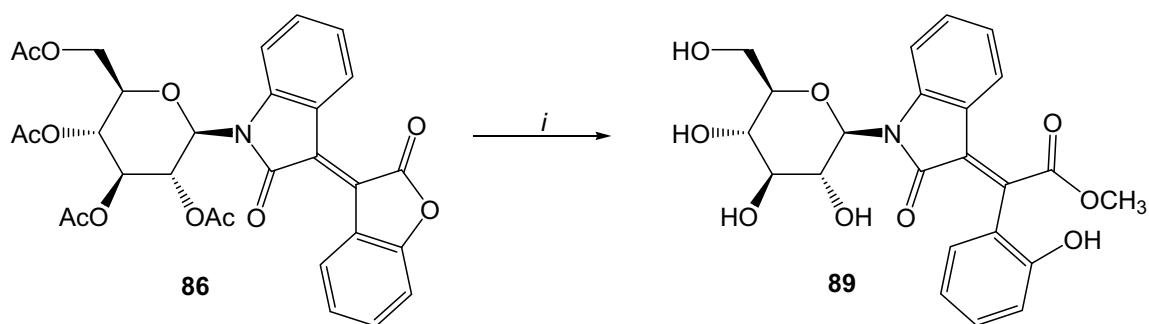
gewünschten Isoindigo-analogen Verbindungen zu erhalten. Es wurden Ausbeuten in einem Bereich von 44 – 73 % erreicht. Das Produktspektrum wird in **Abb. 3-15** ersichtlich.



**Abb. 3-15:** Produktspektrum der Sauerstoff-analogen Isoindigo-*N*-glykoside **84 – 88**.

Im Vergleich zu den Umsetzungen mit 3-Cumaranon (**53**), wird hier lediglich das (*E*)-Isomer erhalten und auch die Ausbeuten fallen geringfügig schlechter aus.

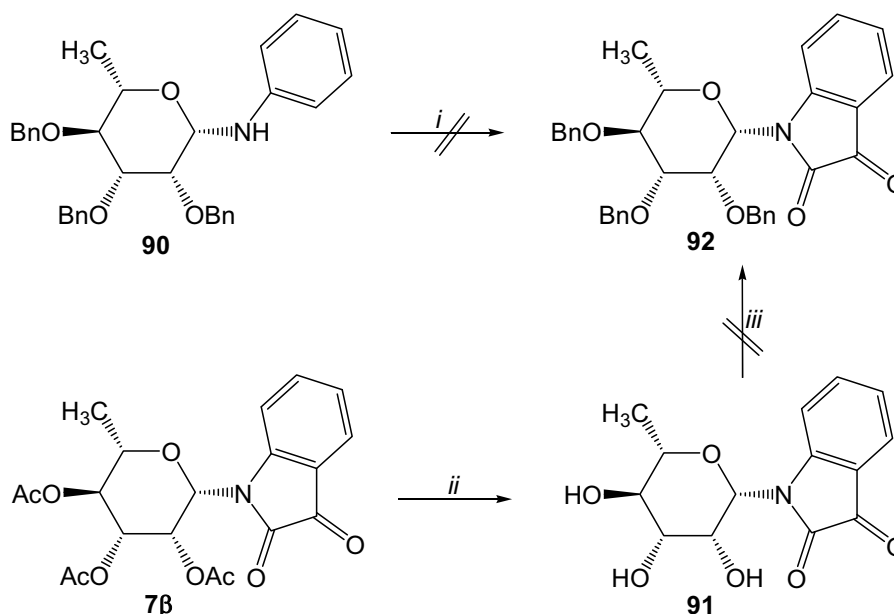
Die baseninduzierte Entschützung der acetylierten Isoindigo-Analoga führte neben der Desacetylierung zusätzlich zu einer Spaltung des Lacton-Fragmentes im Heterozyklus und schließlich zur Bildung des Methylesters **89** (**Schema 3-25**). Dabei wurde auf die vollständige Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.



**Schema 3-25:** Entschützungsexperiment der Sauerstoff-analogen Isoindigo-Derivate am Beispiel von Derivat **86**. Reagenzien und Bedingungen: (*i*) KO<sup>t</sup>Bu, CH<sub>3</sub>OH, RT, 12 h.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten charakteristische Signale gefunden werden. Zum einen wurde die Hydroxylgruppe des Phenylringes als breites Singulett bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) = 10.08 ppm gefunden. Zum anderen war die Methylgruppe des Esterfragmentes bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) = 3.75 ppm als Singulett sichtbar. Diese konnte im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) = 52.5 ppm gefunden werden. Vergleiche mit NMR-Spektren des Essigsäuremethylesters stützen den Vorschlag des Methylesterbausteins.<sup>88</sup>

Das Problem sollte durch den Einsatz von Benzyl-Schutzgruppen gelöst werden. Allerdings war eine Umschüttung des Isatin-*N*-glykosids **7 $\beta$**  nicht erfolgreich, und auch die Zyklisierungsreaktion des Benzyl-geschützten Glykosylanilins **90** mit Oxalylchlorid war unter den verwendeten Bedingungen nicht möglich (**Schema 3-26**). Dabei wurde auf die vollständige Charakterisierung des Derivates **91** verzichtet.

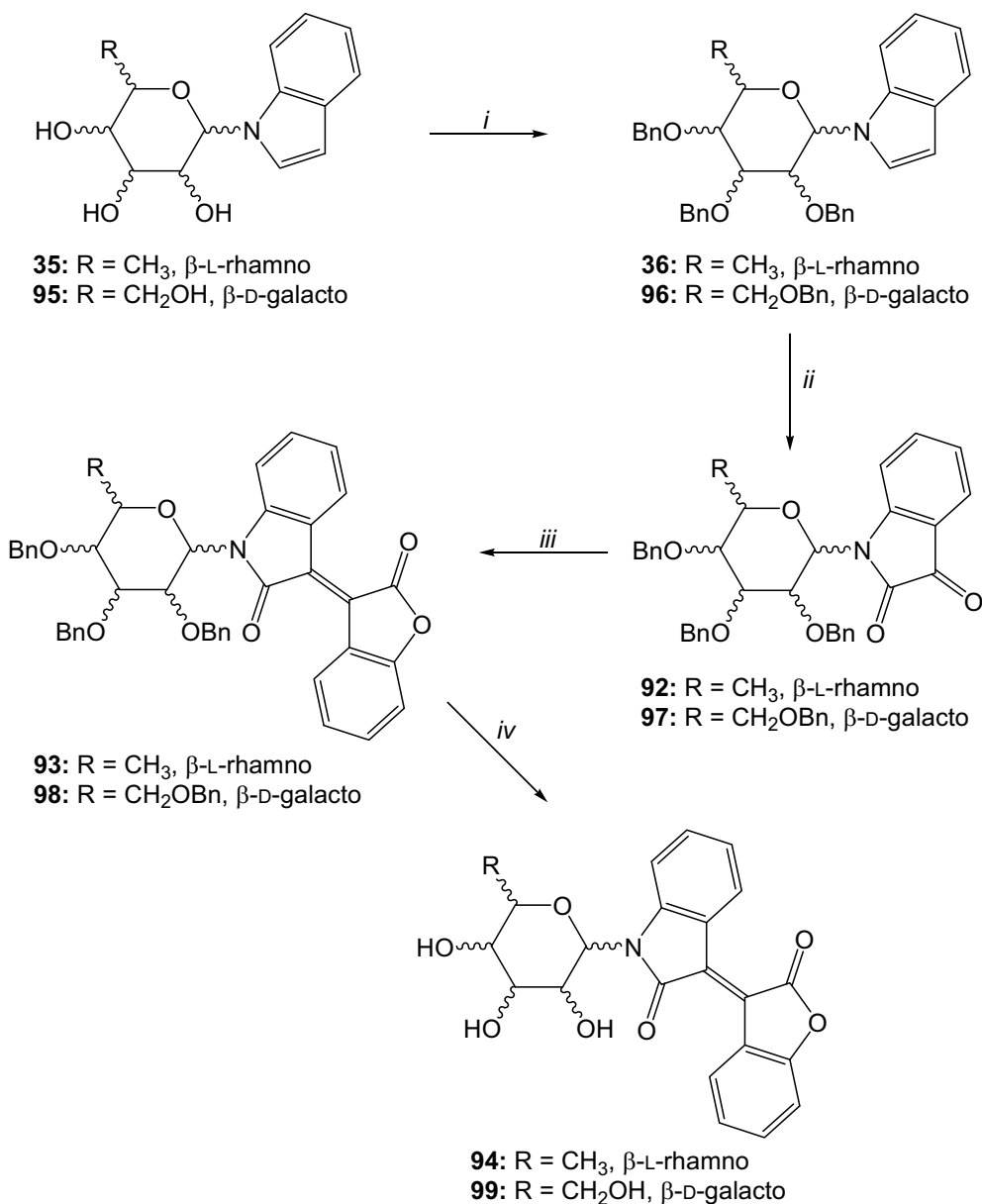


**Schema 3-26:** Reagenzien und Bedingungen: (i)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 1.5 h; (ii)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , RT, 12 h; (iii)  $\text{NaH}$ ,  $\text{BnBr}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $0 \rightarrow 4^\circ\text{C}$ , 12 h.

Alternativ dazu wurde das benzylierte Indol-*N*-glykosid **36** (*Kap.* 3.3.2) mit dem Reagenz  $\text{CrO}_3$  zum *N*-( $\beta$ -L-Rhamnopyranosyl)isatin **92** in 24 %iger Ausbeute oxidiert. Durch die Kondensation von Derivat **92** mit 2-Cumaranon (**83**) unter analogen, wie für die acetylierte Verbindung **83 $\beta$**  beschriebene Bedingungen, konnte das rotbraune 3-[2'-Cumaranon-3'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**93**) in 40 %iger Ausbeute erhalten werden. Vollständiger Umsatz bei dem Benzyl-geschützten Derivat **93** war bereits nach 2 Stunden zu verzeichnen, während die Acetyl-geschützte Verbindung **84 $\beta$**  5 Stunden benötigte. Die Lewissäure-vermittelte Entschüttung der Benzylgruppen von Derivat **93** mittels  $\text{BBr}_3$  führte zum gewünschten orangefarbenen

### 3 Theoretischer Teil

3-[2'-Cumaranon-3'-(*E*)-yliden]-1- $\beta$ -L-rhamnopyranosyloxindol **94** in 63 %iger Ausbeute. Nach analogem Syntheseprinzip wurde auch 3-[2'-Cumaranon-3'-(*E*)-yliden]-1- $\beta$ -D-galactopyranosyloxindol (**99**) in guten Ausbeuten dargestellt (**Schema 3-27**). Überdies war es möglich, die Struktur von Verbindung **92** mittels Röntgenkristallstrukturanalyse zu bestätigen (**Abb. 3-16**).



**Schema 3-27:** Synthese der entschützten Isoindigo-Analoga **94** und **99**. Reagenzien und Bedingungen: (i) NaH, BnBr, DMF, 0  $\rightarrow$  4  $^{\circ}$ C, 12 h; (ii) CrO<sub>3</sub>, Aceton, AcOH, H<sub>2</sub>O, 20  $^{\circ}$ C, 1.5 h; (iii) 2-Cumaranon (**83**), Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>COOH, NaOAc, 90  $^{\circ}$ C, 2 h; (iv) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78  $^{\circ}$ C, 2 h.

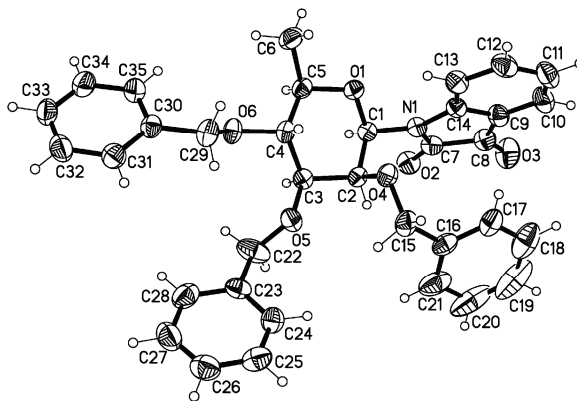


Abb. 3-16: ORTEP-Darstellung von Verbindung **92** mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

Die Doppelbindung zwischen dem 2-Cumaronon- und dem glykosidierten Oxindol-Baustein wurde in allen Isoindigo-analogen Derivaten als (*E*)-konfiguriert gefunden. Die chemischen Verschiebungen der Wasserstoffatome H-4 und H-4' im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind zum einen vergleichbar mit denen der (*E*)-konfigurierten Isoindigo-Verbindungen von SASSATELLI et al, zum anderen konnte Verbindung **87**, das acetylierte Mannosyl-Derivat, mittels einer Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden. Die (*E*)-Konfiguration, die  $^4\text{C}_1$ -Sesselform des Kohlenhydratfragmentes, sowie die  $\beta$ -Konfiguration des Mannosylrestes gehen eindeutig aus dieser Struktur hervor. (Abb. 3-17).

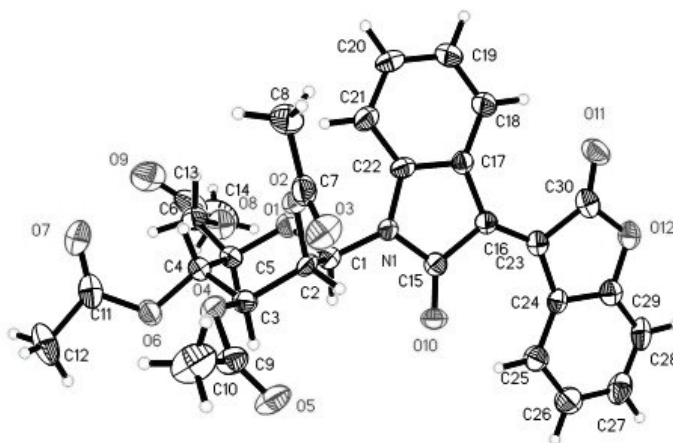


Abb. 3-17: ORTEP-Darstellung von Verbindung **87** mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

Des Weiteren deutet eine diskrete Restelektronendichte darauf hin, dass pro 3 Moleküle der Verbindung **87** ein Molekül Wasser mit in das Kristallgitter eingebaut wurde.

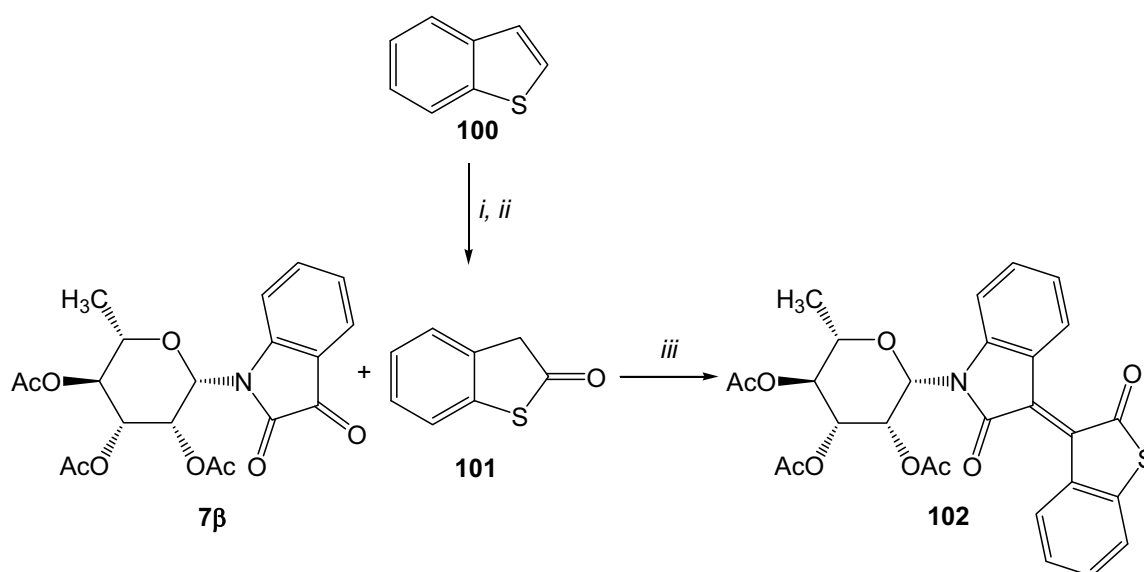
### 3.5.2 Schwefel- und Kohlenstoff-Analoga

M. BECKER gelang es im Rahmen seiner Diplomarbeit Schwefel-analoga Isoindigo-Derivate darzustellen.<sup>89</sup> Dazu wurde 2,3-Dihydro-benzo[*b*]thiophen-2-on (**101**), welches unter anderem nach

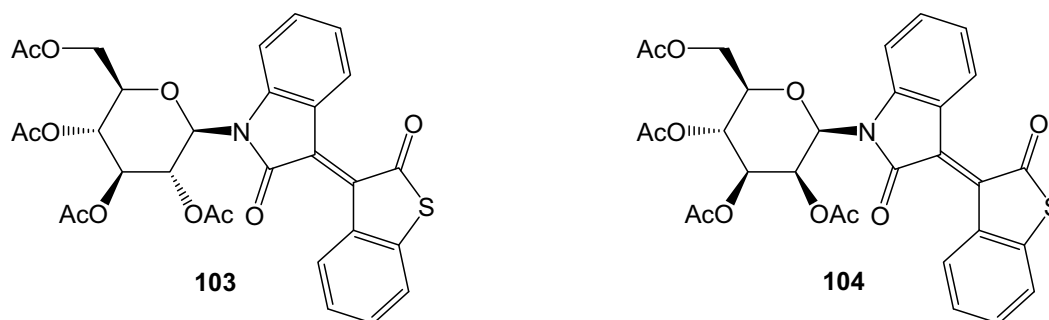
### 3 Theoretischer Teil

BORDWELL et al. aus Benzo[*b*]thiophen (**100**) dargestellt werden kann, als CH-acides Substrat zur Kondensation mit Isatin-*N*-glykosiden genutzt.<sup>90,91,92</sup>

Die Umsetzung von Isatin-*N*-rhamnosid **7β** mit 2,3-Dihydro-benzo[*b*]thiophen-2-on (**101**) unter milden sauren Bedingungen mit 4 Äquivalenten Natriumacetat in einem Essigsäure/ Acetanhydrid Gemisch (3:1) erfolgte 2 Tage bei 130 °C im Druckrohr. 3-(2'-Oxobenzo[*b*]thiophen-3'-(*E*)-yliden)-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (**102**) konnte so in 45 %iger Ausbeute erhalten werden (**Schema 3-28**). Weiterhin wurden das *D*-gluco- (**103**) in 67 %iger und das *D*-manno-Derivat (**104**) in 46 %iger Ausbeute erfolgreich dargestellt (**Abb. 3-18**).



**Schema 3-28:** Darstellung des Schwefel-Analogons **102**. Reagenzien und Bedingungen: (i) *n*-BuLi, B(OBu)<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C; (ii) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH, RT, 12 h; (iii) Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>COOH, NaOAc, 130 °C, 2 d.



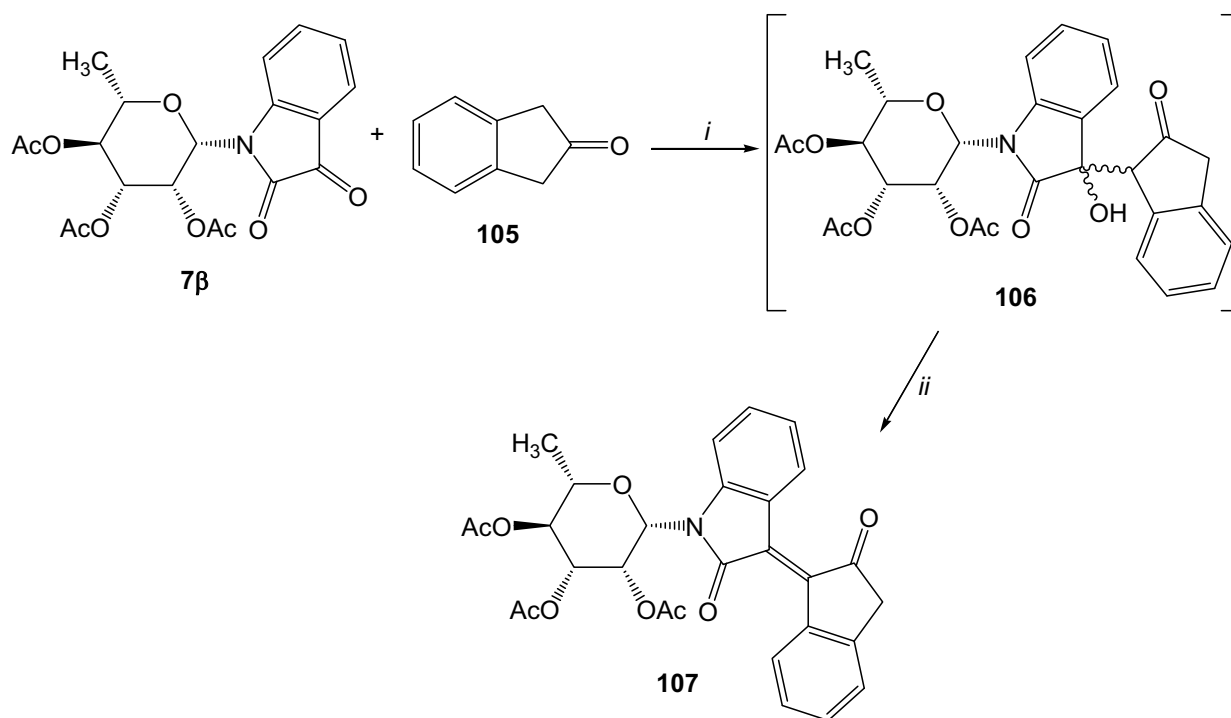
**Abb. 3-18:** Schwefel-analoge Isoindigo-*N*-glykoside **103** und **104**.

Entsprechend der Synthesevorschrift für die Kohlenstoff-analogen Indirubin-Derivate (*Kap. 3.4.3*) konnte auch das Kohlenstoff-Analogon 3-[2'-Indanon-1'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (**107**) durch die Umsetzung von Isatin-*N*-rhamnosid **7β** mit 2-Indanon (**105**) in 39 %iger Ausbeute dargestellt werden (**Schema 3-29**).



Das Aglykon als solches wurde in diesem Zusammenhang erstmalig synthetisiert. Es sind allerdings Isoindigo-analoge Verbindungen bekannt, in denen beide Stickstoffatome durch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe ersetzt sind.<sup>93</sup>

Es kann auf Grund vergleichbarer chemischer Verschiebungen im <sup>1</sup>H- sowie <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum davon ausgegangen werden, dass auch hier das (*E*)-Isomer dieser Verbindung vorliegt.



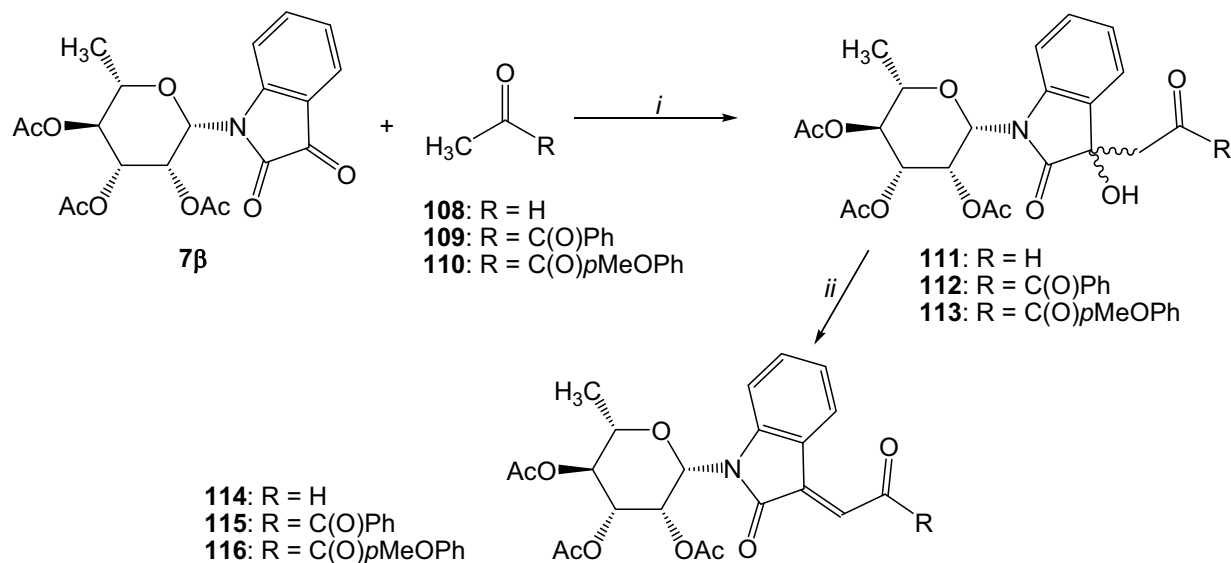
**Schema 3-29:** Synthese von 3-[2'-Indanon-1'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4'')-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (**107**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Et<sub>3</sub>N, EtOH, RT, 12 h; (ii) DMAP, Et<sub>3</sub>N, MsCl, 0 °C → RT, 20 h.

### 3.6 Andere 3-substituierte Oxindol-*N*-glykoside

Ein weiteres Ziel war es, glykosidierte Verbindungen mit "Substrukturcharakter", bezogen auf die Indirubin-*N'*-glykoside, darzustellen. Dabei waren auch hier die Isatin-*N*-glykoside die Schlüsselverbindungen und stellten die Ausgangsstoffe für solche Strukturen dar. M. BECKER war es im Rahmen seiner Diplomarbeit möglich, solche Derivate darzustellen.<sup>89</sup> So wurden Isatin-*N*-rhamnosid **7β** sowie Isatin-*N*-mannosid **10** unter schwach basischen Bedingungen mit jeweils den Methylenkomponenten Aceton (**108**), Acetophenon (**109**) und *p*-Methoxyacetophenon (**110**) umgesetzt.<sup>89</sup> Nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnten die entsprechenden Aldoladditionsprodukte als Diastereomere (**111 – 113**, **117 – 119**) detektiert und in guten bis sehr guten Ausbeuten von 62 – 95 % isoliert und charakterisiert werden (**Schema 3-30**, **Tab. 3-6**).<sup>94,95,96</sup> Dabei wurden Aceton (**108**) und Acetophenon (**109**) selbst direkt als Lösungsmittel eingesetzt. Bei der Umsetzung mit *p*-Methoxyacetophenon (**110**) musste auf Ethanol als Lösungsmittel zurückgegriffen werden. Die Dehydratisierung wurde analog *Kap. 3.4.3* mit dem System

### 3 Theoretischer Teil

DMAP/MsCl/Et<sub>3</sub>N durchgeführt (**Schema 3-30**). So resultierte beispielsweise 3-Acetyliden-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**114**) als oranger Feststoff in 85 %iger Ausbeute. Insgesamt konnten die entsprechenden Oxindol-Derivate (**114 – 116**, **120 – 122**) in Ausbeuten von 71 – 89 % isoliert werden (**Tab. 3-6**). Reaktionen unter Verwendung von Trifluoressigsäureanhydrid als Dehydratisierungsmittel<sup>97</sup> führten zwar ebenfalls zu den gewünschten Produkten, jedoch in geringeren Ausbeuten. So wurde zum Beispiel Verbindung **114** mit Hilfe von Trifluoressigsäureanhydrid lediglich in 59 %iger Ausbeute erhalten.



**Schema 3-30:** Synthese der Oxindol-Derivate **114 – 116**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Et<sub>3</sub>N, (EtOH), RT, 12 h; (ii) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 12 h.

**Tab. 3-6:** Präparative Übersicht des Additions- und Kondensationsschrittes gemäß **Schema 3-30**.

Glykosylrest	R	Nr.	Addition		Kondensation	
			Ausbeute <sup>a</sup>	Verhältnis <sup>b</sup>	Nr.	Ausbeute <sup>a</sup>
$\beta$ -L-rhamno	CH <sub>3</sub>	<b>111</b>	87 %	3:1	<b>114</b>	85 %
$\beta$ -L-rhamno	C(O)Ph	<b>112</b>	93 %	4:1	<b>115</b>	71 %
$\beta$ -L-rhamno	C(O) <i>p</i> MeOPh	<b>113</b>	95 %	3:1	<b>116</b>	80 %
$\beta$ -D-manno	CH <sub>3</sub>	<b>117</b>	62 %	3:1	<b>120</b>	89 %
$\beta$ -D-manno	C(O)Ph	<b>118</b>	92 %	2:1	<b>121</b>	75 %
$\beta$ -D-manno	C(O) <i>p</i> MeOPh	<b>119</b>	95 %	2:1	<b>122</b>	78 %

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten; <sup>b</sup> Diastereomenverhältnis.

Die Diastereomeren **111** kristallisierten aus der Reaktionsmischung aus. Dabei konnte die Struktur eines Diastereomeres (R-Form) mittels einer Röntgenkristallstrukturanalyse zusätzlich bestätigt werden (**Abb. 3-19**). Die Abbildung lässt deutlich die <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Sesselkonformation und die  $\beta$ -Stellung

des Aglykons an anomerer Position erkennen.  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen ergaben ein Diastereomerenverhältnis von 3:1, wobei nicht eindeutig geklärt werden konnte, welches Diastereomeres im Überschuß vorliegt.

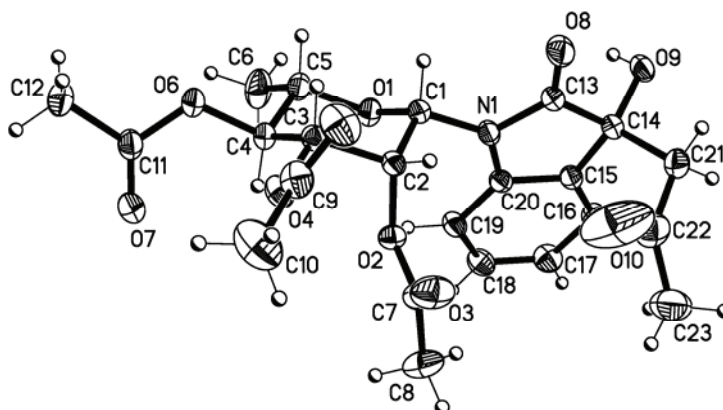
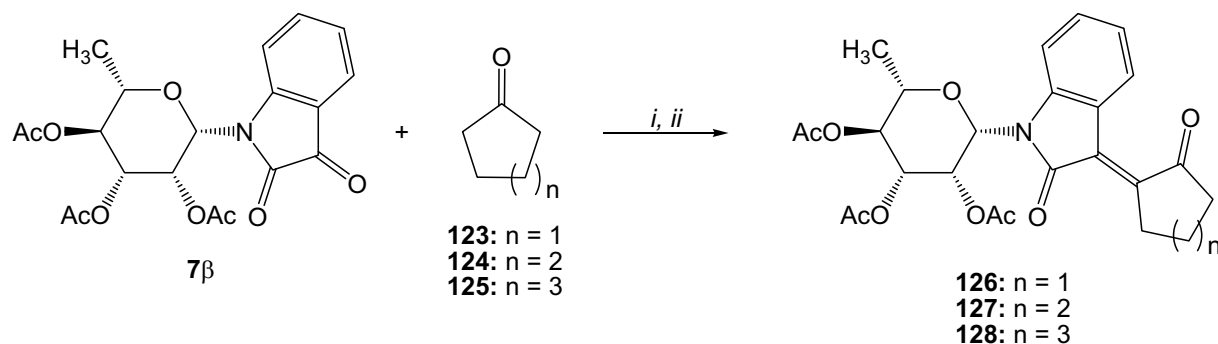


Abb. 3-19: ORTEP-Darstellung von Verbindung **111** mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

Die erhaltenen Eliminierungsprodukte **114** – **116** sowie **120** – **122** zeigen in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren charakteristische Signale. Zum einen wird im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die chemische Verschiebung für das Wasserstoffatom der Doppelbindung im Alkylidenfragment als Singulett bei den Acetylidenderivaten **114** und **120** bei  $\delta = 7.15$  respektive 7.16 ppm und bei den Phenacylidenverbindungen **115**, **116**, **121** und **122** in einem Bereich von  $\delta = 7.81$  – 7.85 ppm ersichtlich. Des Weiteren ist das Signal des Wasserstoffatoms H-4 des Oxindol-Grundkörpers deutlich ins Tieffeld verschoben. Die chemische Verschiebung der  $^1\text{H-NMR}$ -Signale liegt hierbei für die entsprechenden Verbindungen zwischen  $\delta = 8.1$  ppm und  $\delta = 8.9$  ppm. Da die chemischen Verschiebungen für diese Wasserstoffatome signifikante Tieffeldverschiebungen aufweisen, spricht dies eindeutig für das Vorliegen des (*E*)-Isomers. Dieses wird unter anderem durch FAITA et al., der umfangreiche Untersuchungen der entsprechenden Aglykons bei Lewisäure-katalysierten Isomerisierungsreaktionen durchführte, gestützt.<sup>98,99</sup>

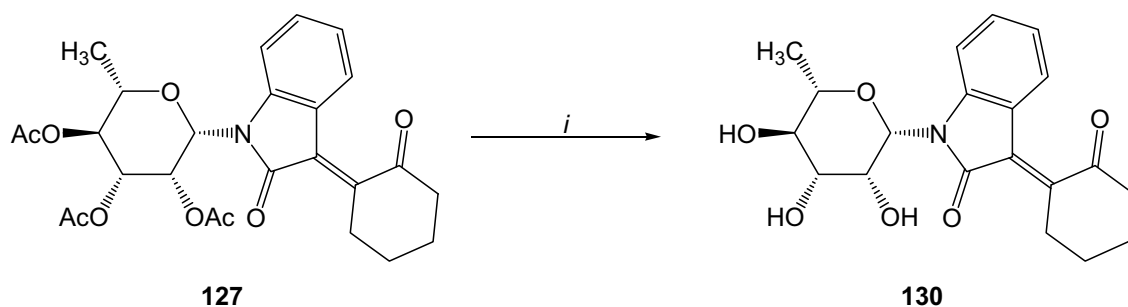
Zusätzlich war es möglich, mit der gleichen Synthesestrategie zyklische Kondensationsprodukte zu erhalten (**Schema 3-31**). Der Syntheseweg wurde analog den offenkettigen Alkylidenderivaten durchgeführt.<sup>100,101</sup> Die Ausbeuten fallen allerdings mit 18 – 24 % wesentlich moderater aus als bei den offenkettigen Alkylidenderivaten **114** – **116** sowie **120** – **122**. Dabei wurde von Cyclopentanon (**123**), Cyclohexanon (**124**) und Cycloheptanon (**125**) als Ausgangsstoffe ausgegangen, die gleichzeitig als Lösungsmittel zum Einsatz kamen. Diese wurden mit Isatin-*N*-rhamnosid **7 $\beta$**  zu den entsprechenden Verbindungen **126** – **128** umgesetzt (**Schema 3-31**). Überdies wurde Isatin-*N*-mannosid **10** mit Cyclohexanon (**124**) zur Reaktion gebracht und 3-(1'-Oxocyclohex-2'(*E*)-yliden)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (**129**) in 18 %iger Ausbeute erhalten.

### 3 Theoretischer Teil



**Schema 3-31:** Reaktion von *N*-Glykosylisatin **7β** mit zyklischen Ketonen. Reagenzien und Bedingungen: *i*) Et<sub>3</sub>N, RT, 12 h; *ii*) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 12 h.

Überdies gelang es, das zyklisierte Kondensationsprodukt **124** unter sauren Bedingungen mittels 1 %iger methanolischer HCl zu desacetylieren.<sup>86</sup> 3-(1'-Oxocyclohex-2'-(*E*)-yliden)-1-(β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (**130**) wurde in 45 %iger Ausbeute isoliert und charakterisiert (**Schema 3-32**).



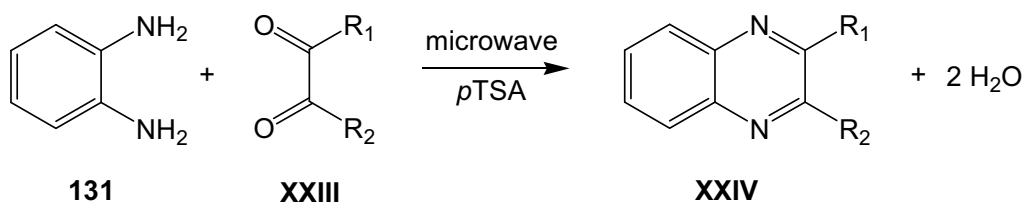
**Schema 3-32:** Synthese von 3-(1'-Oxocyclohex-2'-(*E*)-yliden)-1-(β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (**130**). Reagenzien und Bedingungen: *i*) 1%ige methanolische HCl, RT, 12 h.

## 3.7 *N*-glykosidierte Indolchinoxaline

### 3.7.1 Allgemeines

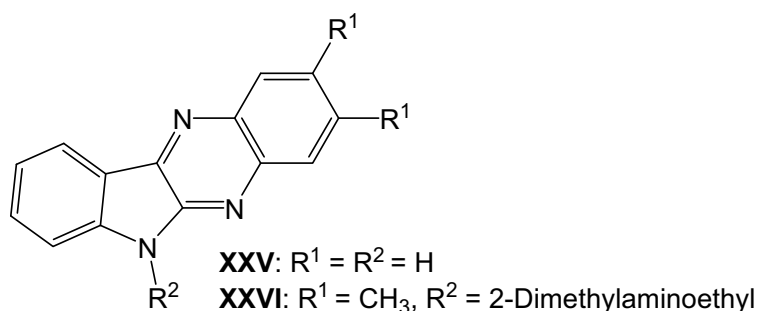
Chinoxaline sind wichtige Heterozyklen, die in vielen Naturstoffen wie Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>), Echinomycin und Clofazimin vorkommen.

Die *p*TSA-vermittelte Kondensationsreaktion von α-Dicarbonyl-Verbindungen, beispielsweise Oxalsäure- oder Pyruvat-Derivate, mit *o*-Phenylendiaminen liefert unter Mikrowelleneinwirkung Chinoxaline. Diese Reaktion ist als HINSBERG'S Reaktion bekannt und läuft mit nahezu quantitativen Ausbeuten ab (**Schema 3-33**).<sup>102</sup>



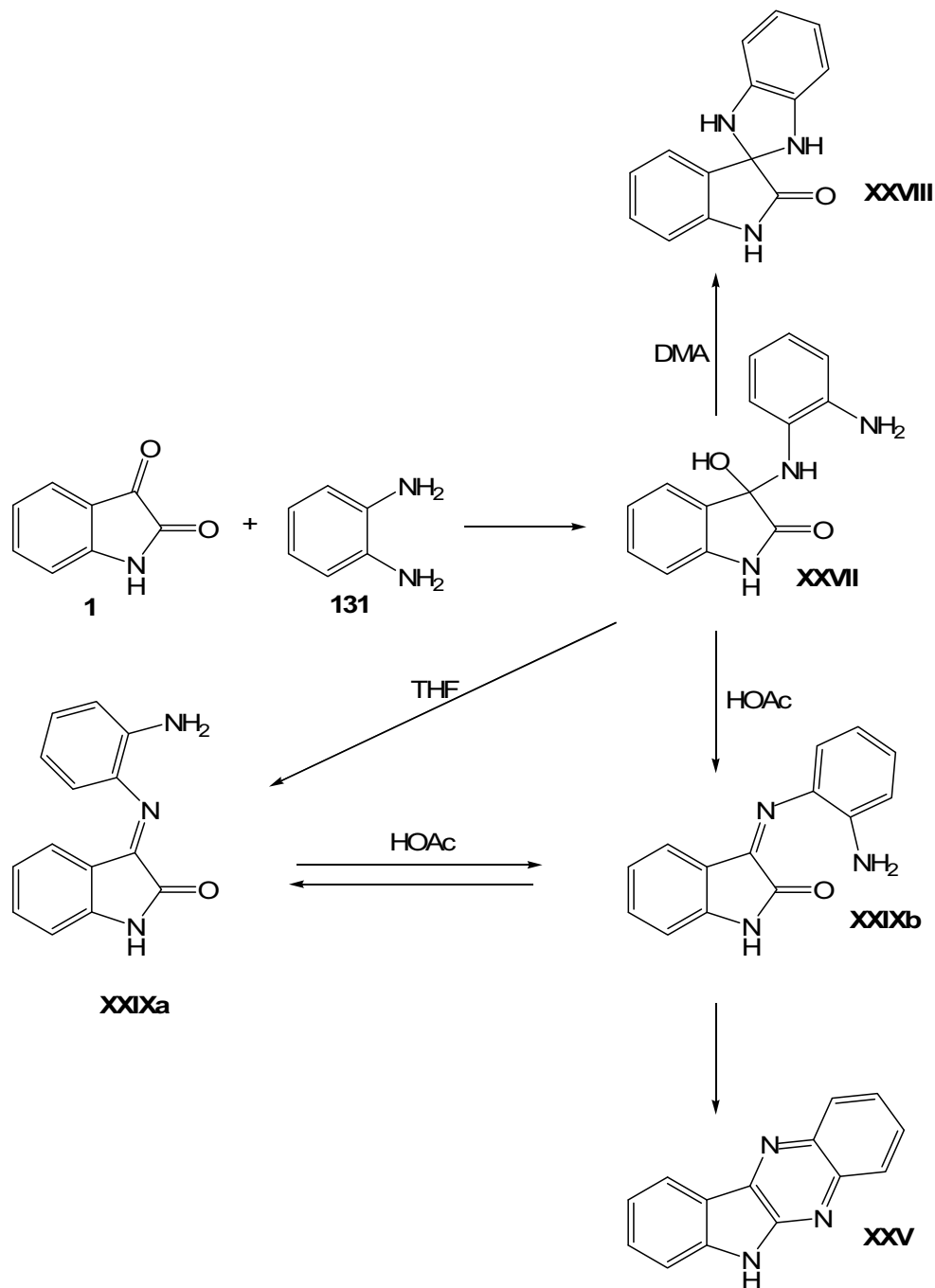
**Schema 3-33:** HINSBERG'S Reaktion zur Bildung von Chinoxalinen.<sup>102</sup>

Ebenso entspricht Isatin (**1**) einer  $\alpha$ -Dicarbonylverbindung und vermag mit *o*-Phenyldiamin (**131**) unter Bildung des korrespondierenden Indolochinoxalins zu reagieren.<sup>103</sup> Die ersten 6*H*-Indolo-[2,3-*b*]chinoxaline (**XXV**, **XXVI**) wurden im Jahre 1895 von SCHUNCK und MARCHLEWSKI ausgehend von Isatin und *o*-Phenyldiamin synthetisiert (**Abb. 3-20**).<sup>104</sup>



**Abb. 3-20:** Die ersten 6*H*-Indolo-[2,3-*b*]chinoxaline nach SCHUNCK und MARCHLEWSKI.<sup>104</sup>

Die Reaktion des Isatins (**1**) mit *o*-Phenyldiamin (**131**) kann in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen Indolochinoxalin (**XXV**), 3-Iminoisatin (**XXIX**) und/oder *spiro*-Benzimidazolin (**XXVIII**) liefern, wobei die Verhältnisse der sich bildenden Produkte im Wesentlichen von der Wahl des Lösungsmittels abhängen. Wird die Reaktion beispielsweise in reiner Essigsäure durchgeführt, kann Indolochinoxalin **XXV** mit einer Ausbeute von über 89 % erhalten werden.<sup>105</sup> Nach SARKIS et al. führt auch die Umsetzung in Dioxan nach anschließender Umkristallisation in Essigsäure je nach Substitutionsgrad des Diamins in nahezu quantitativen Ausbeuten zu den entsprechenden Indolochinoxalinen.<sup>106</sup> Reaktionen in Benzen, Methanol oder THF führen zu Isatin-3-iminen **XXIX**, die neben den Indolochinoxalinen als Hauptprodukte (50-90 %) entstehen. Diese lassen sich aber durch die Behandlung mit Eisessig in die entsprechenden Indolochinoxaline überführen. Unter Nutzung von polaren aprotischen Lösungsmitteln wie beispielsweise *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) und zusätzlich hohen Temperaturen können *spiro*-Benzimidazole in hohen Ausbeuten erhalten werden (**Schema 3-34**).<sup>107</sup>

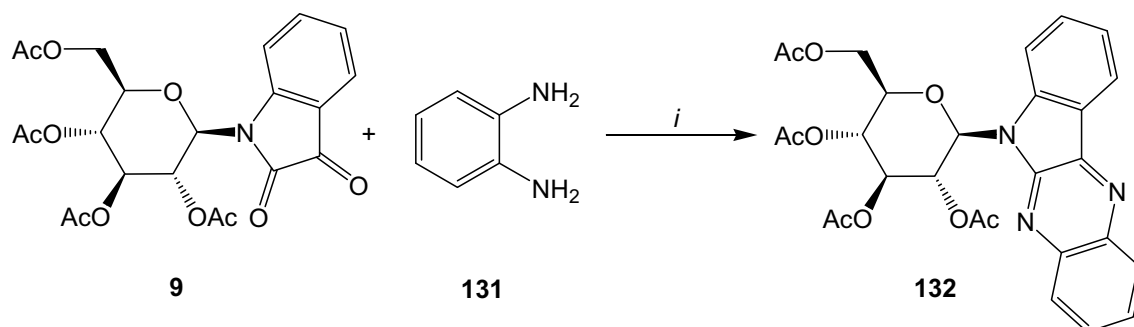


**Schema 3-34:** Mögliches Produktspektrum bei der Reaktion von Isatin (1) mit *o*-Phenyldiamin (131).

Diese Verbindungsklasse ist dahingehend sehr interessant, da Vertreter dieser starke antivirale Aktivität zeigen<sup>108,109,110</sup> und ferner ein hohes Potential besitzen, um als DNA/RNA-Interkalatoren zu wirken.<sup>111</sup>

3.7.2 Darstellung der *N*-glykosidierten Indolochinoxaline

Bereits 1975 wurde von TOLCKACHEV et al. über die Umsetzung von *N*-Glucosylisatin **9** mit *o*-Phenylendiamin (**131**) zu dem entsprechenden *N*-glucosidierten Indolochinoxalin **132** berichtet (Schema 3-35).<sup>112</sup> Dabei wurde die Umsetzung in einem Eisessig/CH<sub>3</sub>OH-Gemisch vorgenommen und das gewünschte Reaktionsprodukt **132** mit 50.6 %iger Ausbeute erhalten.

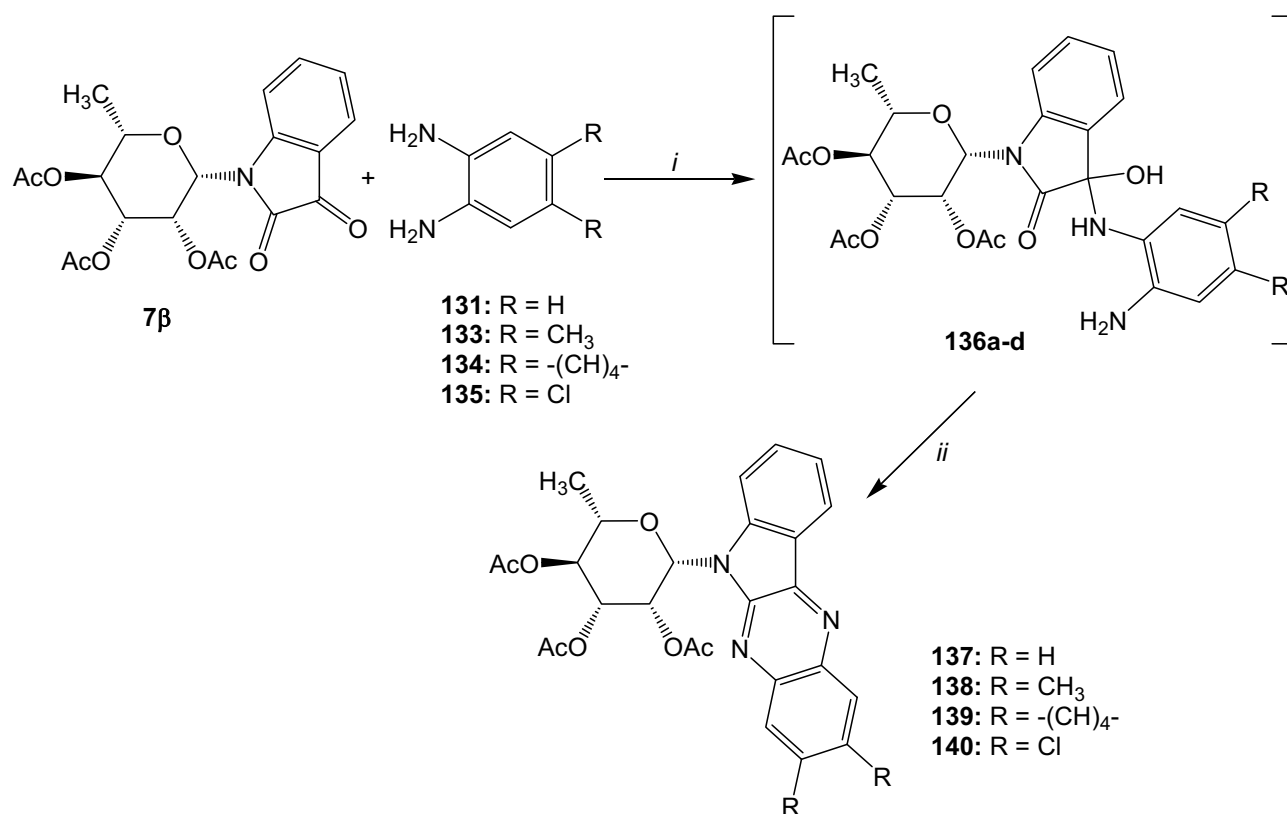


**Schema 3-35:** Synthese von Indolochinoxalin **132** nach Tolckachev.<sup>112</sup> Reagenzien und Bedingungen: (i) CH<sub>3</sub>COOH, CH<sub>3</sub>OH, Rückfluß, 5-6 h.

Im Rahmen meiner Arbeit wurde versucht, diese Reaktion so zu optimieren, dass die *N*-glykosidierten Indolochinoxaline die Hauptprodukte mit guten Ausbeuten darstellen. Wie eingangs erwähnt ist das Produktspektrum dieser Reaktion stark von dem verwendeten Lösungsmittel abhängig. Daher wurde die Reaktion von K. M. DRILLER im Rahmen ihrer Diplomarbeit in reiner Essigsäure durchgeführt. Hierbei stellt nun die Reaktionsdauer einen limitierenden Faktor dar, da diese mit 12 – 24 Stunden und gleichzeitigem Erwärmen auf 80 °C für den Kohlenhydratbaustein recht drastische Bedingungen bedeutete. Mit zunehmender Reaktionsdauer wurden immer mehr Nebenprodukte auf dem Dünnschichtchromatogramm detektiert. Somit wurde ein alternativer Reaktionsweg gewählt. Bei der Umsetzung von Isatin-*N*-glykosid **7β** mit *o*-Phenylendiamin (**131**) konnte nach 3 Stunden Reaktionszeit kein Ausgangsstoff auf dem Dünnschichtchromatogramm mehr detektiert werden, wohl aber das Diastereomeren-Gemisch **136a** (Schema 3-36). Die Reaktion wurde abgebrochen und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Benzen aufgenommen und unter Zugabe einer katalytischen Menge *o,p*-Toluensulfonsäure erneut für 45 Minuten auf 80 °C erwärmt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte die Dehydratisierung und Zyklisierung zum gewünschten *N*-glykosidierten Indolochinoxalin **137** (Schema 3-36) realisiert werden.<sup>113</sup>

Durch diese Reaktionsoptimierung konnten höhere Produktausbeuten bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenprodukte erhalten werden. Die Ausbeute des bereits durch TOLKACHEV dargestellten 6-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalins (**132**) konnte von 50.6 auf 75 % gesteigert werden.

### 3 Theoretischer Teil



**Schema 3-36:** Darstellung von 6-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indolo-[2,3*b*]-chinoxalinen mit differentem Substitutionsmuster (**137** – **140**). Reagenzien und Bedingungen: (i) CH<sub>3</sub>COOH, 80°C, 1-3 h; (ii) *o,p*-Toluensulfonsäure, Benzen, 80°C, 1-3 h.

Durch die Umsetzung von Isatin-*N*-rhamnosid **7β** und Isatin-*N*-mannosid **10** mit *o*-Phenyldiaminen mit differentem Substitutionsmuster **131** und **133** – **135** wurden die *N*-glykosidierten Indolochinoxaline **137** – **144** in Ausbeuten von 10 – 75 % dargestellt (**Tab. 3-7**).

**Tab. 3-7:** Ausbeuten der Acetyl-geschützten Indolochinoxalin-Derivate.

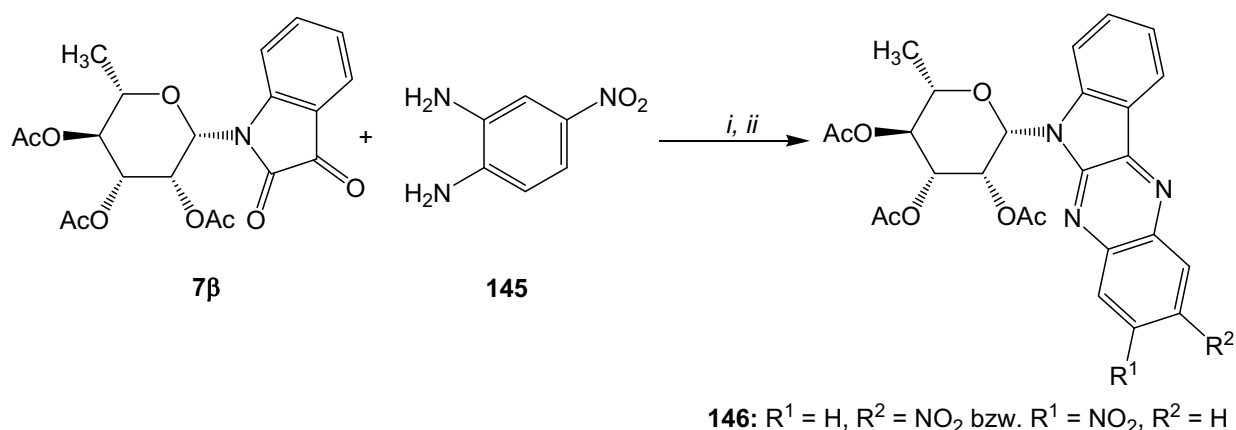
Nr.	R	Glykosylrest	Ausbeute <sup>a</sup>
<b>132</b>	H	$\beta$ -D-gluco	75 %
<b>137</b>	H	$\beta$ -L-rhamno	72 %
<b>138</b>	CH <sub>3</sub>	$\beta$ -L-rhamno	63 %
<b>139</b>	-(CH) <sub>4</sub> -	$\beta$ -L-rhamno	61 %
<b>140</b>	Cl	$\beta$ -L-rhamno	10 %
<b>141</b>	H	$\beta$ -D-manno	69 %
<b>142</b>	CH <sub>3</sub>	$\beta$ -D-manno	72 %
<b>143</b>	-(CH) <sub>4</sub> -	$\beta$ -D-manno	65 %
<b>144</b>	Cl	$\beta$ -D-manno	44 %

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten



Es stellte sich heraus, dass die Ausbeuten stark von den Substituenten der Diamine abhängen. So konnten die unsubstituierten Vertreter **132**, **137** und **141**, sowie diejenigen mit elektronenschiebenden Substituenten (**138**, **142**) mit den größten Ausbeuten erhalten werden. Verwendete man hingegen chlorierte Diamine, fielen die Ausbeuten erheblich niedriger aus, da aufgrund des Elektronenzugs der Stickstoff wesentlich weniger Ladungsdichte besitzt. Die Effekte sind allerdings bei den Rhamnosyl-Verbindungen stärker ausgeprägt.

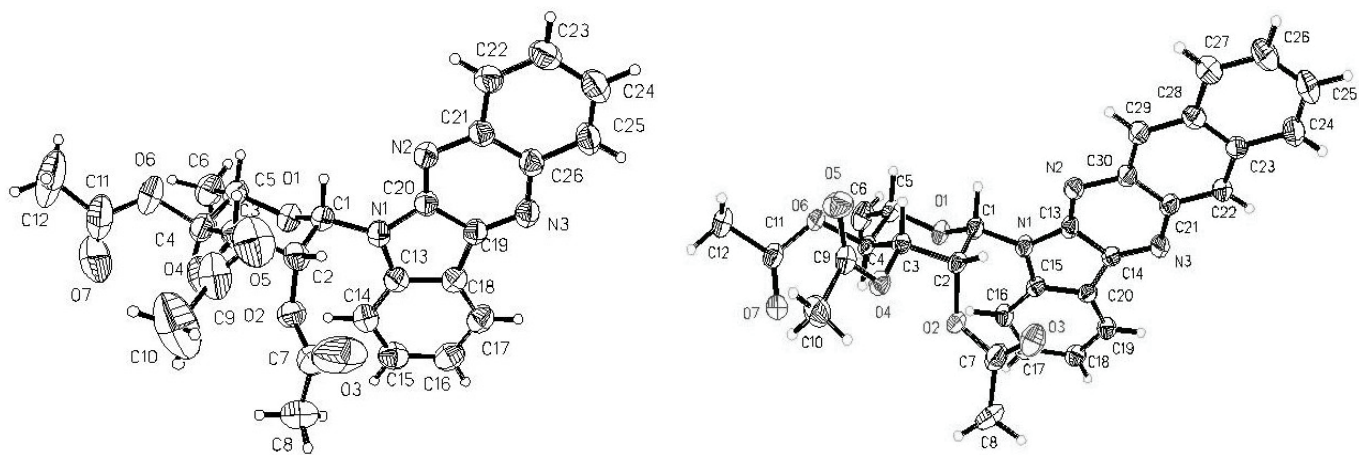
Neben den symmetrischen *o*-Phenyldiaminen **131** und **133** – **135** wurde auch das 4-Nitro-*o*-phenyldiamin (**145**) eingesetzt und zum entsprechenden Indolochinoxalin **146** umgesetzt (**Schema 3-37**). Der Theorie nach wären 2 Regioisomere zu erwarten. Aufgrund der vielen Nebenprodukten war eine einwandfreie Isolation nicht möglich. Dadurch ließ sich lediglich ein Isomeres in 9 %iger Ausbeute isolieren. Außerdem konnte letztendlich, trotz NOESY-Experimente, nicht geklärt werden, welches der beiden Regioisomere vorliegt.



**Schema 3-37:** Darstellung des unsymmetrischen 6-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indolo-[2,3-*b*]-chinoxalins (**146**). Reagenzien und Bedingungen: (i) CH<sub>3</sub>COOH, 80°C, 1.5 h; (ii) *o,p*-Toluensulfonsäure, Benzen, 80°C, 45 min.

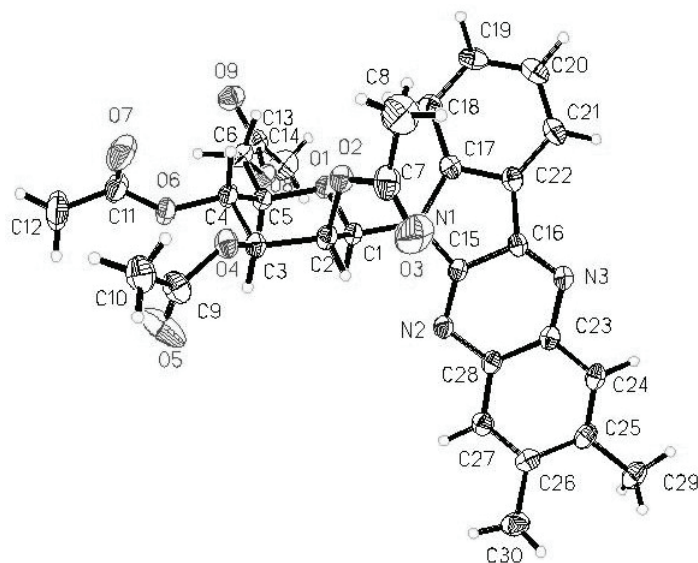
Darüber hinaus konnten die Verbindungen **137**, **139** und **142** zusätzlich durch die Lösung der Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden (**Abb. 3-21**, **Abb. 3-22**). **Abb. 3-21** zeigt die Rhamnosyl-Derivate **137** (links) und **139** (rechts), die in der <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Sesselkonformation klar zu erkennen sind. In beiden Fällen ist die  $\beta$ -Ständigkeit des Aglykons sehr gut zu erkennen.

### 3 Theoretischer Teil



**Abb. 3-21:** ORTEP-Darstellung von Verbindung **137** (links) mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide und von Derivat **139** (rechts) mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

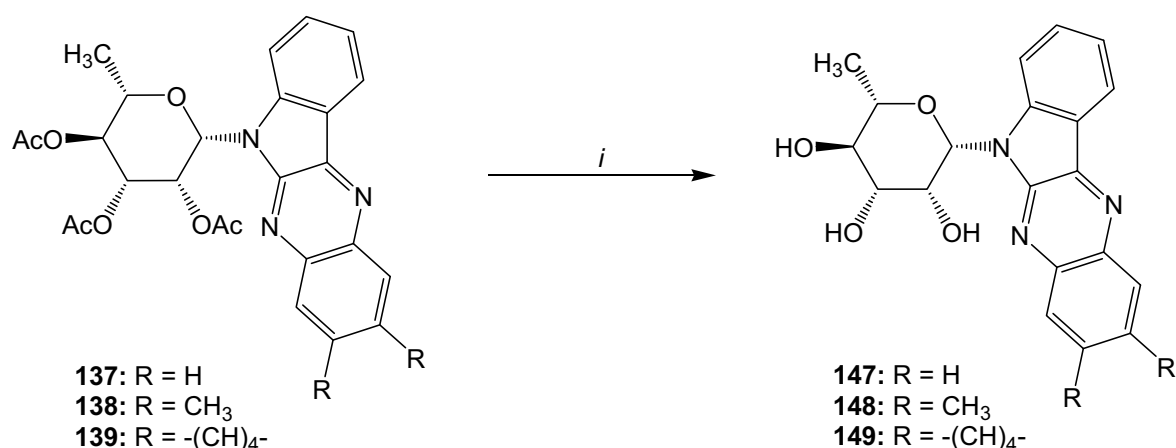
**Abb. 3-22** repräsentiert 2,3-Dimethyl-6-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)indolo[2,3-*b*]chinoxalin (**142**). Die  $^4C_1$ -Sesselkonformation und die  $\beta$ -Ständigkeit des Aglykons sind eindeutig erkennbar.



**Abb. 3-22:** ORTEP-Darstellung von Verbindung **142** mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

#### 3.7.3 Desacetylierung

Die geläufigste Methode zur Entfernung von Acetyl-Schutzgruppen, die Umsetzung unter ZEMPLÉN-Bedingungen<sup>79</sup> erwies sich auch bei den *N*-glykosidierten Indolochinoxalinen als gut geeignet. Ausgewählte Reaktionen führten zu den desacetylierten Derivaten **147** – **153** (**Schema 3-38, Tab. 3-8**). So wurde beispielsweise 6-( $\beta$ -L-Rhamnopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (**147**) in nahezu quantitativer Ausbeute von 98 % erhalten. Die geringste Ausbeute war bei 6-( $\beta$ -L-Mannopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (**150**) mit 72 % zu verzeichnen.



**Schema 3-38:** Synthese der *N*-glykosidierten Indolo[2,3*b*]chinoxaline **147** – **149**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Na, CH<sub>3</sub>OH, RT, 7-24 h.

**Tab. 3-8:** Übersicht über die Ausbeuten der entschützten Indolochinoxalin-Derivate **147** – **153**.

Nr.	R	Glykosylrest	Ausbeute <sup>a</sup>
<b>147</b>	H	β-L-rhamno	98 %
<b>148</b>	CH <sub>3</sub>	β-L-rhamno	85 %
<b>149</b>	-(CH) <sub>4</sub> -	β-L-rhamno	79 %
<b>150</b>	H	β-D-manno	72 %
<b>151</b>	CH <sub>3</sub>	β-D-manno	94 %
<b>152</b>	-(CH) <sub>4</sub> -	β-D-manno	97 %
<b>153</b>	Cl	β-D-manno	75 %

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten

### 3.8 Fluorierte Pyrazolyndol-*N*-glykoside

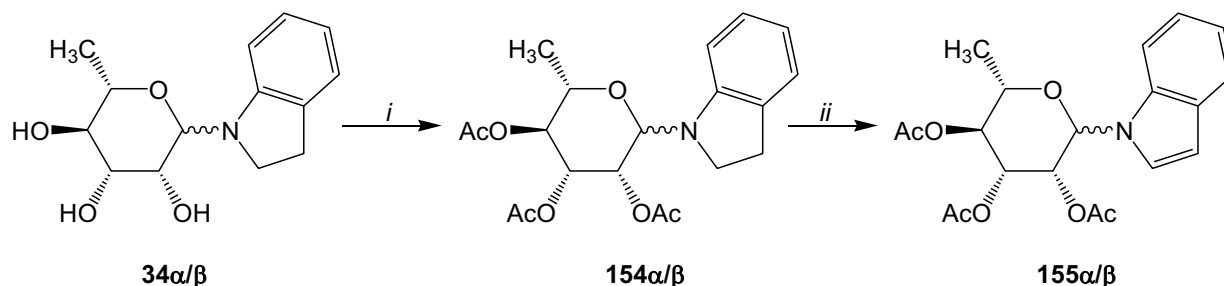
Fluorhaltige heterozyklische Verbindungen sind wichtige Substanzen, die oftmals pharmakologische Aktivität besitzen. Trifluormethylgruppen-haltige Enonstrukturen stellen hervorragende Ausgangsstoffe für die Synthese von Heterozyklen, die eine CF<sub>3</sub>-Gruppe besitzen, dar.

#### 3.8.1 Darstellung der Ausgangsstoffe

α,β-ungesättigte Ketone spielen eine wichtige Rolle mit Blick auf den Aufbau von fluorhaltigen Heterozyklen. Die Synthese dieser Bausteine gelang erstmals im Jahr 1967 in der Gruppe um GAMBARYAN, die durch Umsetzung von Ethylvinylether (**156**) und Trifluoressigsäureanhydrid (**157**) zu offenkettigen Enonderivaten gelangten.<sup>114</sup> Die Reaktivität des Anhydrids ist durch den

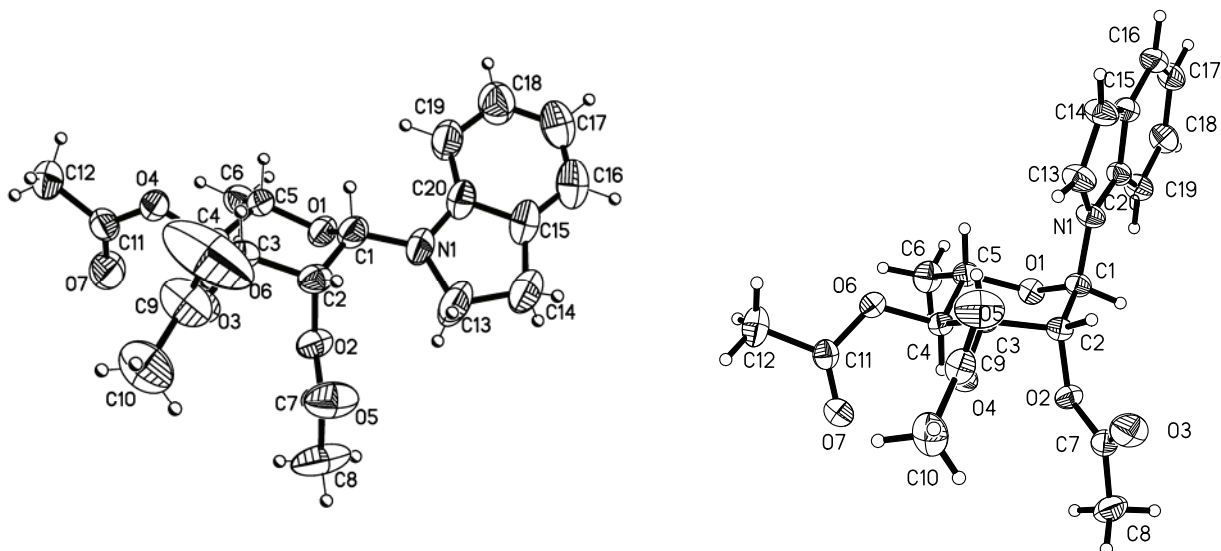
### 3 Theoretischer Teil

Elektronenzug der CF<sub>3</sub>-Gruppe so hoch, dass auf Lewisäure-Katalysatoren verzichtet werden kann. Diese Reaktion folgt laut TROST et al.<sup>115</sup> einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus.<sup>116</sup> Den Beweis dafür erbrachte die Arbeitsgruppe um EFFENBERGER, die herausfand, dass bei der Reaktion der Vinylether mit Trichloressigsäurechlorid das 1:1 Additionsprodukt isolierbar ist.<sup>117</sup> 4-Ethoxy-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-on (**157**) wurde im Rahmen meiner Arbeit angelehnt an die Vorschriften von HOJO und COLLA dargestellt.<sup>118, 119, 120</sup> Setzt man das *N*-Rhamnosylindol **155β** in Gegenwart einer Lewisäure, in diesem Fall ZnCl<sub>2</sub>, mit 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-on (**157**) um, wird unter anderem 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-3-(*trans*-1'',1'',1''-trifluorbut-3''-en-2''-on-4''-yl)indol (**159β**) erhalten (Schema 3-40). Dabei wird *N*-Rhamnosylindol **155β** nach einer gängigen 3-Stufensequenz ausgehend von L-Rhamnose (**4**) und Indolin (**33**) gewonnen.<sup>28</sup> Nach Acetylierung von Derivat **34α/β** (Kap. 3.3.2.1) mittels eines Acetanhydrid/Pyridin – Gemisches wird Derivat **154α/β** in 84 %iger Ausbeute erhalten (β/α ~ 3:1). Anschließende Oxidationsreaktion mit DDQ ergibt 2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-α/β-L-rhamnopyranosyl)indol (**155α/β**) (β/α ~ 3:1) in 86 %iger Ausbeute (Schema 3-39).



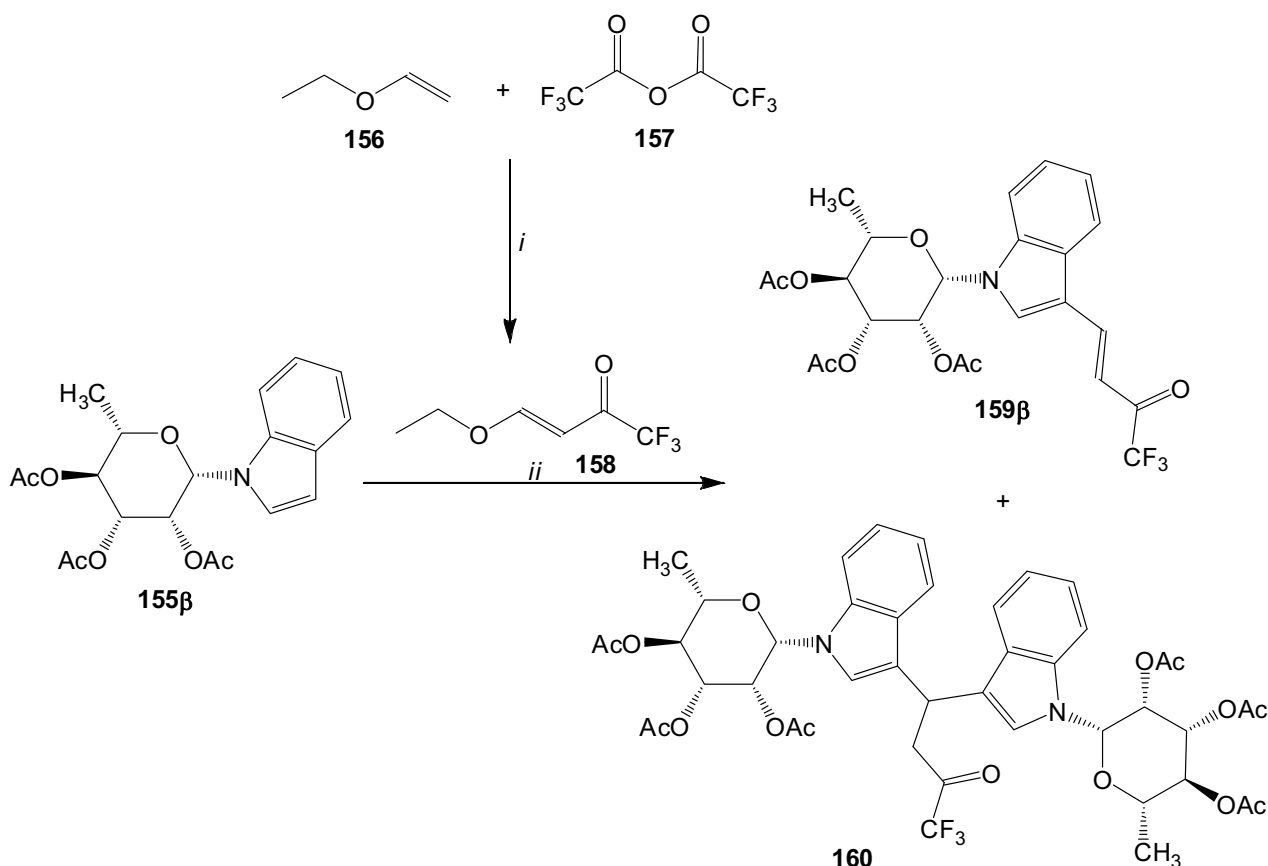
**Schema 3-39:** Synthese von *N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-α/β-L-rhamnopyranosyl)indol (**155α/β**) nach SASSATELLI et al.<sup>28</sup> Reagenzien und Bedingungen: (i) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, 0→4 °C, 12 h; (ii) DDQ, Dioxan, RT, 12 h.

Dabei konnten die bereits teilweise Literatur-bekanntes Derivate<sup>121</sup> im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich durch die Lösungen der Röntgenkristallstrukturanalysen gestützt werden, wobei die Kristalle von Verbindung **154β** aus der α/β-Mischung kristallisierten und das α-Derivat des Indolglykosids **155α** rein zur Kristallisation gebracht wurde. In beiden Fällen sind die <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Sesselkonformation des Kohlenhydratfragmentes und die jeweilige Position des Aglykons in anomerer Position eindeutig zu erkennen (Abb. 3-23).



**Abb. 3-23:** ORTEP-Darstellung von Verbindung **154β** (links) mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide und von Verbindung **155α** (rechts) mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

GORBUNOVA et al. beschreiben die Umsetzung von 4-Ethoxy-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-on (**158**) mit Indol, wobei mit 60 %iger Ausbeute *trans*-1,1,1-Trifluorbut-3-en-2-on-4-yl-indol als Reaktionsprodukt isoliert wurde.<sup>122</sup> Die Ausbeute vom analogen Derivat **159β** fiel bei äquivalenter Umsetzung der Ausgangsstoffe mit 26 % wesentlich geringer aus. Als Hauptprodukt konnte in dieser Reaktion mit 47 %iger Ausbeute 1'',1'',1''-Trifluor-4'',4''-bis-[*N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indol-3-yl]butan-2''-on (**160**) isoliert werden (**Schema 3-40**). Das Reaktionsprodukt **159β** besitzt eine aktivierte Doppelbindung (C-3''/C-4'') und reagiert mit dem Ausgangsstoff **155β** in einer Additionsreaktion zu Verbindung **160**. 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-3-(*trans*-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-on-4-yl)indol (**159β**) scheint eine stärkere Reaktivität vorzuweisen als Ausgangsstoff **158**. Durch Reaktion von *N*-Rhamnosylindol **155β** mit dem vierfachen Überschuss von Verbindung **158** konnte die Konkurrenz zwischen **158** und **159β** minimiert werden und Verbindung **159β** in 62 %iger Ausbeute erhalten werden (**Tab. 3-9**). Derivat **160** kann zu den pseudo-chiralen Derivaten gezählt werden. Trotz 2 gleicher Substituenten am Kohlenstoffatom C\* ist durch die vorhandenen chiralen Kohlenhydratfragmente ein doppelter Datensatz an Kohlenhydratprotonen sowohl im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum als auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum zu erkennen.



**Schema 3-40:** Darstellung von 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-3-(*trans*-1'',1'',1''-trifluor-but-3''-en-2''-on-4''-yl)indol (**159β**). Reagenzien und Bedingungen: (i) Pyridin, 0 °C → RT, 12h; (ii) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, RT, 12 h.

Der hohe Molekülpeak von  $m/z = 900$  im Massenspektrum stützt den Strukturvorschlag dieser Verbindung. Der Basispeak von  $m/z = 789$  ergibt sich folglich aus der Subtraktion des Molekülfragments [CH<sub>2</sub>C(O)CF<sub>3</sub>].

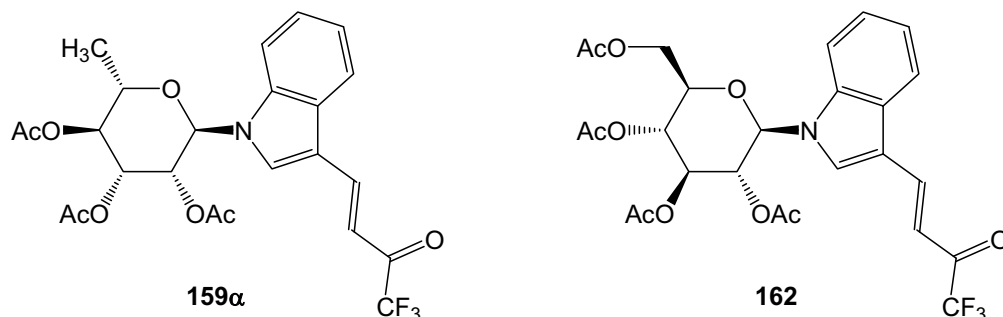
**Tab. 3-9:** Ausbeutenverhältnis von **159β** und **160** in Abhängigkeit vom Ausgangsstoffverhältnis.

158:155β	159β <sup>a</sup>	160 <sup>a</sup>	%GESAMT <sup>a</sup>
1:1	26 %	47 %	73 %
2:1	41 %	35 %	76 %
4:1	62 %	22 %	84 %

<sup>a</sup> isolierte Ausbeuten

Des Weiteren konnte 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-α-L-rhamnopyranosyl)-3-(*trans*-1'',1'',1''-trifluor-but-3''-en-2''-on-4''-yl)indol (**159α**) ausgehend von Verbindung **155α** in 71 %iger erfolgreich dargestellt werden (**Abb. 3-24**). Ausgehend von 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)indol (**161**)<sup>28</sup> wurde überdies 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3-(*trans*-

1'',1'',1''-trifluor-but-3''-en-2''-on-4''-yl)indol (**162**) in 47 %iger Ausbeute isoliert und charakterisiert (**Abb. 3-24**).



**Abb. 3-24:** 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-3-(*trans*-1'',1'',1''-trifluor-but-3''-en-2''-on-4''-yl)indol (**159 $\alpha$** ) und 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-3-(*trans*-1'',1'',1''-trifluor-but-3''-en-2''-on-4''-yl)indol (**162**).

Die *trans*-Konfiguration der Doppelbindung in den Verbindungen **159 $\alpha$** , **159 $\beta$**  und **162** wurden mittels der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren belegt. Die vicinale Kopplung zwischen den Wasserstoffatomen der Doppelbindung H-3'' und H-4'' beträgt  $^3J_{3'',4''} = 15.6 - 15.8$  Hz und spricht eindeutig für die *trans*-Stellung dieser. Auch GORBUNOVA et al. identifizierten ihre  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone als *trans*-konfiguriert.<sup>122</sup>

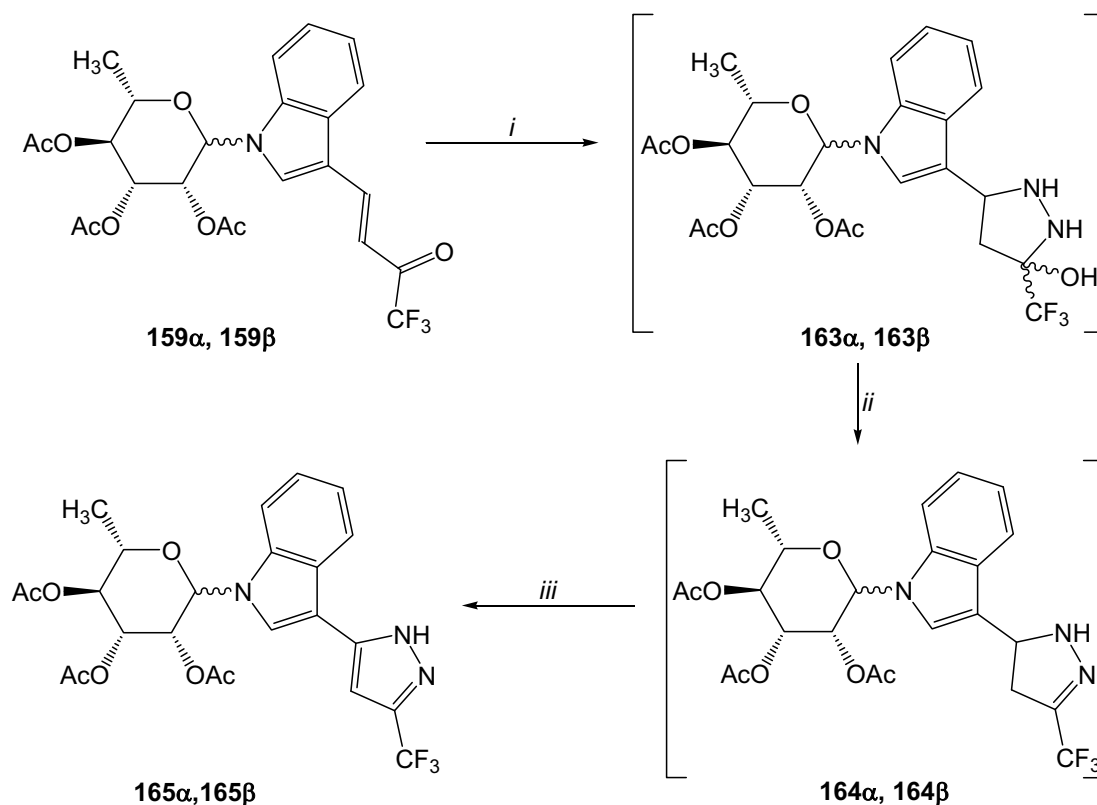
### 3.8.2 Synthese von *N*-glykosidierten Pyrazolyndolen

Die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Derivate **159 $\alpha$** , **159 $\beta$**  und **162** können als Dielektrophile bezeichnet werden, da sie eine aktive Carbonylgruppe in Nachbarschaft zur  $\text{CF}_3$ -Gruppe und ein hoch elektrophiles Kohlenstoffatom in  $\beta$ -Position zu dieser besitzen. Das macht sie für Umsetzungen mit dinucleophilen Reagenzien sehr attraktiv. So ließ sich sowohl 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)-3-(*trans*-1'',1'',1''-trifluorbut-3''-en-2''-on-4''-yl)indol (**159 $\beta$** ) als auch die entsprechende  $\alpha$ -Verbindung **159 $\alpha$**  mit Hydrazinhydrat umsetzen (**Schema 3-41**).

Das hierbei zum 3-(5'-Hydroxy-5'-trifluormethylpyrazolidin-3'-yl)-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-L-rhamnopyranosyl)indol **163 $\beta$**  (bzw. **163 $\alpha$** ) zyklisierte Derivat weist nun Stereozentren an den Kohlenstoffatomen C-3' und C-5' auf und lässt NMR-Spektren schwer auswertbar werden. Daher wurde das Produkt der Zyklisierungsreaktion in einer sich anschließenden Reaktion mittels *o,p*-Toluensulfonsäure zur 3',4'-Dihydro-2'*H*-pyrazolverbindung **164 $\beta$**  (bzw. **164 $\alpha$** ) dehydratisiert, und nachfolgend mit DDQ als Oxidationsmittel die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C-3' und C-4' generiert (**Schema 3-41**). Durch Anfertigung von Massenspektren konnten die Zwischenprodukte identifiziert werden. Unter anderem bestätigt das Massenspektrum mit einem

### 3 Theoretischer Teil

Molekülpeak von  $m/z = 542$  das Vorhandensein von Verbindung **163 $\alpha$**  und  $m/z = 525$  die Existenz des dehydratisierten Derivates **164 $\alpha$** .

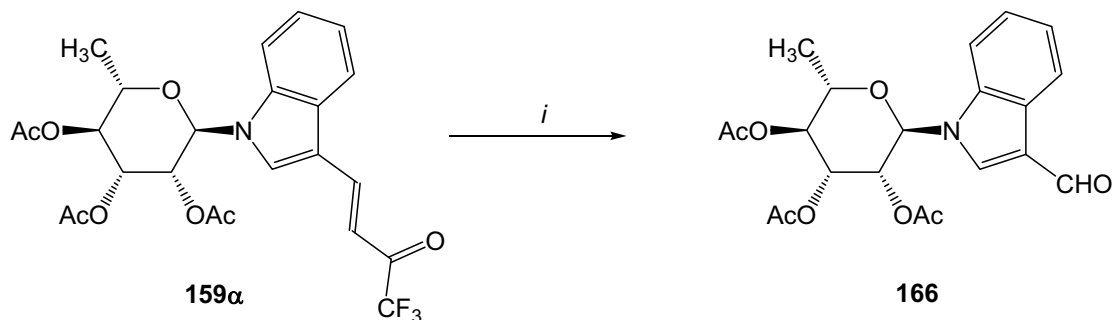


**Schema 3-41:** Synthese der *N*-glykosidierten Pyrazolylindole **165 $\alpha$**  und **165 $\beta$** . Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH, RT, 20 min; (ii) *o,p*-Toluensulfonsäure, Benzen, 90 °C, 1 h; (iii) DDQ, Dioxan, RT, 1 h.

So konnten 1-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)-3-(5'-trifluormethyl-2'-*H*-pyrazol-3'-yl)indol (**165 $\beta$** ) mit einer Gesamtausbeute von 59 % und 1-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-3-(5'-trifluormethyl-2'-*H*-pyrazol-3'-yl)indol (**165 $\alpha$** ) mit 62 %iger Gesamtausbeute erfolgreich als schwach gelb gefärbte Feststoffe isoliert werden. Auf die säulenchromatographische Reinigung der Zwischenprodukte **163 $\beta$**  (bzw. **163 $\alpha$** ) und **164 $\beta$**  (bzw. **164 $\alpha$** ) wurde verzichtet. Sie kamen als Rohprodukte bei den darauf folgenden Reaktionen zum Einsatz.

Überdies sollten nach dem gleichen Syntheseprinzip andere Dinucleophile, beispielsweise Hydroxylamin, *o*-Phenylendiamin oder Ethylendiamin, zum Einsatz kommen, um Isoxazol-, Benzodiazepin- respektive Diazepinderivate zu generieren. Diese Experimente waren jedoch nicht erfolgreich. Bei dem Versuch Derivat **159 $\alpha$**  mit Ethylendiamin umzusetzen, wurde 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-3-formylindol (**166**) in 77 %iger Ausbeute erhalten (**Schema 3-42**), welches unter anderem durch Spektrenvergleich mit authentischem Material identifiziert werden konnte.<sup>123,124,125</sup>



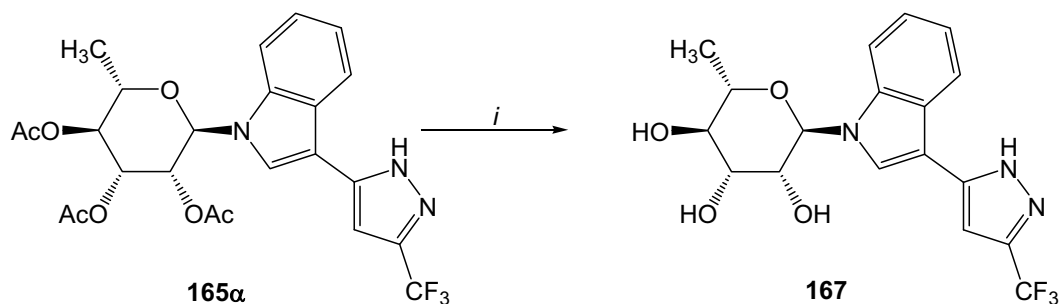


**Schema 3-42:** Synthese des *N*-glykosidierten 3-Formylindol **166**. (i) Ethylendiamin, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C, 20 h.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum weist bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 10.06$  ppm das Singulett des Formyl-Wasserstoffatoms auf. Daneben wird im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum das Kohlenstoffatom des Formylrestes bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 185.1$  ppm gefunden.

### 3.8.3 Desacetylierung

Auch bei den *N*-glykosidierten Pyrazolyndolen war es möglich die Acetyl-Schutzgruppen von Verbindung **165α** nach der klassischen Methode mit basischer Katalyse (KO<sup>t</sup>Bu) zu entfernen. 1-(β-L-Rhamnopyranosyl)-3-(5'-trifluormethyl-2'*H*-pyrazol-3'-yl)indol (**167**) wurde mit einer Ausbeute von 77 % erhalten (**Schema 3-43**).



**Schema 3-43:** Desacetylierung von Verbindung **159α**. Reagenzien und Bedingungen: (i) KO<sup>t</sup>Bu, CH<sub>3</sub>OH, RT, 12 h.

### 3 Theoretischer Teil

#### 3.9 Pharmakologische Testungen

Eine Auswahl an Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden, wurden im Arbeitskreis von Dr. Michael Lalk am Institut für Pharmazie an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald auf ihre pharmakologischen Eigenschaften getestet.

##### 3.9.1 Indirubin-*N*'-glykoside

Die antiproliferative Aktivität der Indirubin-*N*'-glykoside wurde an vier adhären humanen Krebszelllinien [Blase (5637), Lunge (A-427), Speiseröhre (Kyse-70) und Brust (MCF-7)] getestet.<sup>55</sup> Die IC<sub>50</sub>-Werte sind in folgender Tabelle für die entsprechenden Verbindungen zusammengefasst (**Tab. 3-10**).

**Tab. 3-10:** Testungsergebnisse der Indirubin-*N*'-glykoside (µM±SD, Mittelwert aus 3-6 unabhängigen Messungen).

Nr.	Zelllinien [IC <sub>50</sub> (µM)]			
	5637	A-427	Kyse-70	MCF-7
<b>14β</b>	>12.5 <sup>a</sup>	>12.5 <sup>a</sup>	>12.5 <sup>a</sup>	0.76±0.16
<b>14α</b>	>25 <sup>a</sup>	>25 <sup>a</sup>	>25 <sup>a</sup>	0.67±0.08
<b>19β</b>	8.23±1.47	n.d. <sup>b</sup>	5.94±2.29	7.98±1.97
<b>19α</b>	12.87±0.7	n.d.	15.28±1.28	6.96±0.46
<b>21</b>	>12.5 <sup>a</sup>	n.d.	>12.5 <sup>a</sup>	6.16±2.33
<b>22</b>	14.36±2.46	11.84±2.75	28.92±5.52	15.67±2.48
<b>24</b>	10.63±1.67	5.55±0.67	11.83±2.46	4.22±1.07
<b>26</b>	24.94±2.26	13.16±2.93	41.45±5.38	25.75±4.27
<b>31</b>	15.53±2.44	n.d.	15.40±2.03	17.03±2.57

<sup>a</sup> Ein IC<sub>50</sub>-Wert konnte nicht bestimmt werden aufgrund von Unlöslichkeit oberhalb jeweils der Konzentrationen 12.5 and 25 µM. <sup>b</sup> Nicht gemessen.

Die Rhamnoside **14β**, **14α** und **21** waren unlöslich im Kulturmedium bei Konzentrationen oberhalb von 12.5 respektive 25 µM, so dass lediglich die Wachstumsinhibition an der MCF-7 Zelllinie untersucht werden konnte. Dabei erwiesen sich die Rhamnoside **14β** und **14α** als sehr aktiv. An den anderen drei Zelllinien wurde weniger als 20 % Hemmung bei der Konzentration von 12.5 µM beobachtet. Die Rhamnoside mit Substitutionsmuster **19β**, **19α** und **21** zeigten eine geringere Aktivität im Vergleich zu den unsubstituierten Indirubin-*N*'-rhamnosiden. Bemerkenswert ist jedoch, dass **19α** eine bessere Selektivität für die MCF-7 Zelllinie zeigt.

Diese Experimente veranschaulichen einen beachtlichen Einfluss des Kohlenhydratbausteins auf die antiproliferative Aktivität dieser Verbindungen. Bemerkenswert ist, dass die antiproliferative Aktivität aller Verbindungen wesentlich höher ist als die der nichtglykosidierten Indirubin-Derivate. An dieser Stelle seien insbesondere die Aktivitäten der Rhamnoside **14 $\beta$**  und **14 $\alpha$**  hervorgehoben, da diese verglichen mit den nichtglykosidierten Vertretern an der humanen Brustkrebszelllinie MCF-7 (um den Faktor 10:100) viel höher sind. Ebenfalls scheint die Wahl des Kohlenhydratbausteins einen signifikanten Einfluss auf die Aktivität zu haben, da die Rhamnoside deutlich aktiver sind im Vergleich zu den *gluco*-, *manno*- und *galacto*-konfigurierten Glykosiden. Dagegen scheint die Konfiguration der anomeren Position keine große Rolle zu spielen.

#### 3.9.2 Indolochinoxalin-*N*-glykoside

Um die biologischen Eigenschaften der 6*H*-Indolo[2,3*b*]chinoxalin-*N*-glykoside abschätzen zu können, wurde eine Auswahl dieser synthetisierten Derivate auf ihre zytotoxische Aktivität untersucht. Hierfür wurden immortalisierte humane Keratinozytenzelllinien (HaCaT) gewählt.<sup>113</sup> Neben den ungeschützten Derivaten **147** – **149** und **151** wurden auch geschützte Verbindungen getestet. Die Ergebnisse sind in **Tab. 3-11** zusammengefasst. Aus ihr wird ersichtlich, dass die untersuchten Verbindungen eine lediglich moderate antiproliferative Aktivität an der HaCaT-Zelllinie zeigten. Dabei wiesen die geschützten Derivate **138**, **139** und **142** die größten Aktivitäten auf.

**Tab. 3-11:** Testungsergebnisse der 6*H*-Indolo[2,3*b*]chinoxalin-*N*-glykoside.

Nr.	IC <sub>50</sub> (μmol/L)
<b>137</b>	> 100
<b>138</b>	49.8
<b>139</b>	65.5
<b>141</b>	> 100
<b>142</b>	71.3
<b>147</b>	> 100
<b>148</b>	> 100
<b>149</b>	> 100
<b>151</b>	> 100

#### 3.9.3 Andere

Weiterhin wurde eine Auswahl von Verbindungen der Indirubin- und heteroanalogen Indirubin- und Isoindigo-Derivate (*Kap. 3.2*, *Kap. 3.3*, *Kap. 3.4*), sowie der fluorierten Derivate (*Kap. 3.7*) auf ihre zytotoxische Aktivität untersucht. Hierfür wurden ebenfalls immortalisierte humane

### 3 Theoretischer Teil

Keratinocytenzelllinien (HaCaT) gewählt. In nachfolgender **Tab. 3-12** sind die IC<sub>50</sub>-Werte aufgelistet. Eine Vielzahl dieser Derivate weisen geringe bis mittlere zytotoxische Aktivitäten auf.

**Tab. 3-12:** Testergebnisse ausgewählter Derivate aus *Kap. 3.2, 3.3, 3.4* sowie *3.7*.

<b>Nr.</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μmol/L)</b>
<b>14β</b>	>25
<b>19β</b>	22.3
<b>19α</b>	41.5
<b>31</b>	44.3
<b>54</b>	17.8
<b>55</b>	20.4
<b>56</b>	34.7
<b>57</b>	71.8
<b>58</b>	18.9
<b>59</b>	18.3
<b>65</b>	6.2
<b>75</b>	20.0
<b>77</b>	37.9
<b>79</b>	49.1
<b>84β</b>	>100
<b>86</b>	79.0
<b>87</b>	70.2
<b>94</b>	>100
<b>107</b>	42.2
<b>159β</b>	34.5
<b>165β</b>	25.4
<b>165α</b>	21.1

## 4 Ausblick

Im Rahmen meiner Arbeit ist es gelungen, das *N,N'*-bisglykosidierte Indirubin-Derivat **51** darzustellen. Es ist nicht gelungen, die verwendeten Schutzgruppen zu entfernen. Es sollte versucht werden, dieses Derivat mit lediglich Benzyl-Schutzgruppen zu erhalten, um diese anschließend mittels Lewisäure-Katalyse unter Verwendung von  $\text{BBr}_3$  zu entfernen. So bestünde die Möglichkeit das erste entschützte *N,N'*-bisglykosidierte Indirubin-Derivat zu erhalten.

Ebenfalls erwies sich die Entfernung der Acetyl-Schutzgruppen der Sauerstoff-analogen Indirubin-Derivate und auch 3-substituierter Oxindol-*N*-glykoside als sehr schwierig. Unter Verwendung anderer Schutzgruppen (z.B. Chloracetyl) sollte diese Synthese wiederholt durchgeführt werden. Hierbei sollten sich die Schutzgruppen leicht und unter milden Bedingungen abspalten lassen. Bei der Entschützung des (*E*)-Isomers der Sauerstoff-Analoga sollten dazu die Experimente nicht im sauren Milieu durchgeführt werden, aufgrund einer möglichen Isomerisierung zu dem stabileren (*Z*)-Isomer. Ferner muss die Instabilität gegenüber Alkalien berücksichtigt werden.

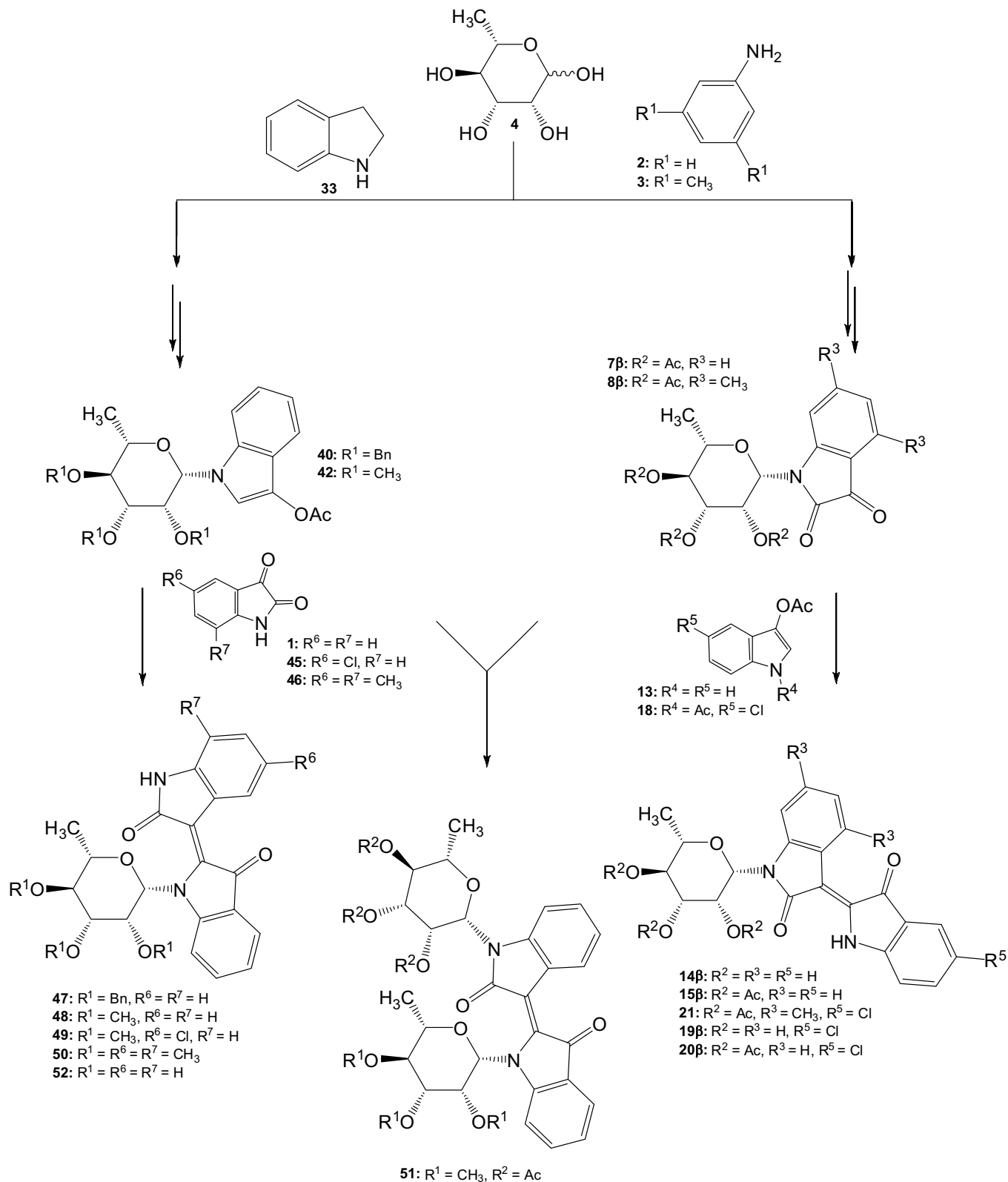
Die Reaktion der Isatin-*N*-glykoside mit den *o*-Phenylendiaminen zu *N*-glykosidierten Indolochinoxalinen erwies sich als gute Möglichkeit, potentiell pharmakologisch relevante Verbindungen herzustellen. Neben der Umsetzung mit den Diaminen könnte auch eine Reaktion mit Diaminomalonitril durchgeführt werden, die dann zur Bildung von Pyrazinindolen führen könnte, wobei weitere Folgereaktionen möglich erscheinen. Ferner besteht die Möglichkeit, *N*-glykosidierte Indolobenzothiazine durch die Reaktion des *N*-glykosidierten Isatins mit *o*-Aminothiophenol zu generieren. Durch diese Reaktionsvarianten könnte das Produktspektrum noch weiter ergänzt werden.

Überdies sollte außerdem versucht werden, Synthesestrategien zu entwickeln, aus denen, angelehnt an die Synthese der fluorierten Pyrazolyldol-*N*-glykosiden, Isoxazol-, Benzodiazepin- respektive Diazepinderivate hervorgehen.

## 5 Zusammenfassung

### 5 Zusammenfassung

- Ausgehend von kommerziell erhältlich einfachen Kohlenhydraten und den organischen Verbindungen Anilin und Indolin konnten durch schrittweisen Aufbau die ersten Indirubin-*N*-glykoside erfolgreich dargestellt werden (**Schema 5-1**).



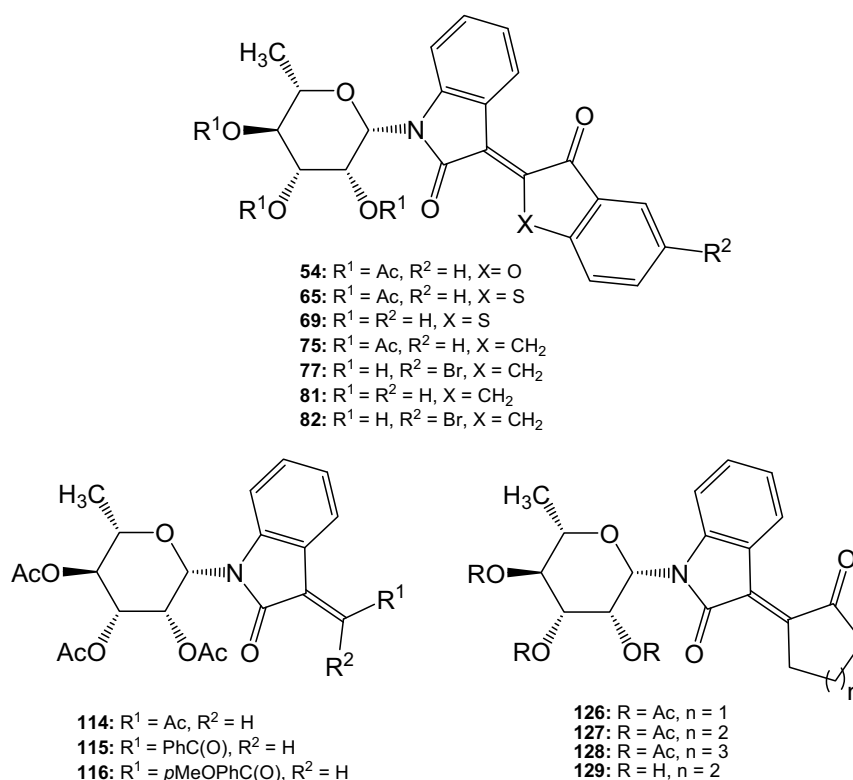
**Schema 5-1:** Dargestellte Indirubin-*N*-glykoside

## 5 Zusammenfassung

Dabei konnte die Verknüpfung des Kohlenhydratbausteins am Amid-Stickstoffatom des Indirubin mittels Anilin als Grundbaustein und die Verknüpfung des Kohlenhydratbausteins am Amin-Stickstoff des Indirubin mittels Indolin als Grundbaustein realisiert werden.

Ersten Testungen zur Folge sind die desacetylierten Indirubin-*N'*-glykoside mit dem Kohlenhydratbaustein am Amid-ähnlichen Stickstoffatom weitaus aktiver als lediglich der Heterozyklus.

- Des Weiteren ist es gelungen, durch die Umsetzung der Isatin-*N*-glykoside mit 1-Indanon, 3-Cumaranon bzw. 2,3-Dihydro-benzo[*b*]thiophen-3-on die entsprechenden Kohlenstoff-, Sauerstoff- bzw. Schwefel-Analoga der Indirubin-*N'*-glykoside erfolgreich darzustellen (**Abb. 5-1**). Die Schwefel-analogen Derivate wurden unter ZEMPLÉN-Bedingungen und die Kohlenstoff-analogen Derivate mit 1 %iger methanolischer HCl erfolgreich desacetyliert.
- Ebenfalls konnten Substrukturen des Indirubinfragments erfolgreich dargestellt werden. Dabei wurde das Oxindol-Grundgerüst, welches die Kohlenhydratfunktion trägt, beibehalten und an 3-Position die Indoxyleinheit durch andere Strukturen ersetzt (**Abb. 5-1**).



**Abb. 5-1:** andere 3-substituierte Oxindol-*N*-glykoside.

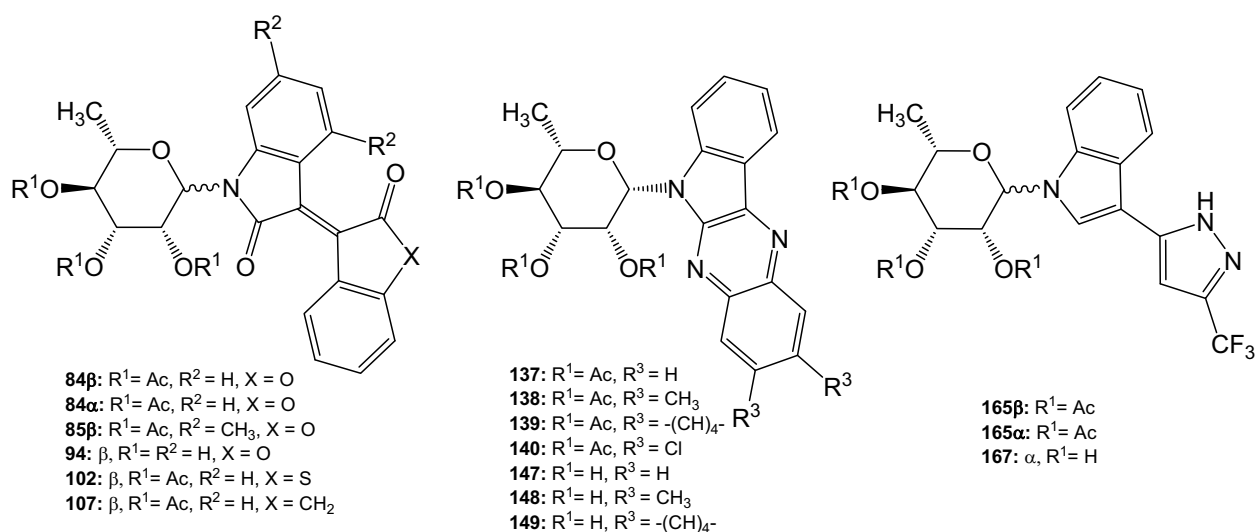
- Da auch Isoindigo-*N*-glykoside hinsichtlich der Bioaktivität durchaus von Belang sind und 2003 von einer Verbindung namens NATURA, (1-(2, 3, 4-Tri-*O*-acetyl-β-D-xylopyranosyl)isoindigo) und anderer Isoindigo-Vertreter mit unterschiedlichen Kohlenhydratfragmenten, die an verschiedenen

## 5 Zusammenfassung

menschlichen Krebszelllinien aktiv sind, berichtet wurde, wurden ebenfalls Acetyl-geschützte Kohlenstoff-, Sauerstoff- und Schwefel-analoge Isoindigo-*N*-glykoside synthetisiert (**Abb. 5-2**). Entschützungsexperimente der Sauerstoff-Analoga führten zusätzlich zu einer Öffnung des Lactonringes. Alternativ wurde von einem Benzyl-geschützten Kohlenhydratfragment ausgegangen. Hierbei gelang die Entschützung mittels  $\text{BBr}_3$  und wässriger Aufarbeitung.

➤ Des Weiteren ist es gelungen, durch die Umsetzung von den Isatin-*N*-glykosiden **7β**, **9** und **10** mit *o*-Phenylendiaminen mit differentem Substitutionsmuster interessante *N*-glykosidierte Indolochinoxaline in guten Ausbeuten darzustellen (**Abb. 5-2**). Hierfür konnten die Reaktionsbedingungen soweit optimiert werden, dass die Ausbeute von 50 % auf 75 % gesteigert werden konnte im Vergleich zu der Literatur-bekanntem Synthesestrategie. Unter anderem war es möglich, die desacetylierten *N*-glykosidierten Indolochinoxaline in guten Ausbeuten darzustellen. Testungen zur Folge besitzen diese Derivate geringe zytotoxische Aktivität gegen humane Keratinozyten (HaCaT).

➤ Auch fluorierte Pyrazolyndol-*N*-glykoside konnten erfolgreich synthetisiert werden (**Abb. 5-2**).



**Abb. 5-2:** Isoindigo-, fluorierte Pyrazolyndol- und 6*H*-Indolo[2,3*b*]chinoxalin-*N*-glykoside.

➤ Die Darstellung der meisten Strukturen beschränkte sich dabei nicht nur auf die hier dargestellten L-Rhamnoside. Es wurden unter anderem auch D-Glucoside, D-Mannoside und D-Galactoside mit zusätzlich differentem Substitutionsmuster dargestellt.

➤ Die Strukturen von den Verbindungen **7β**, **8β**, **29**, **34β**, **42**, **43**, **87**, **92**, **111**, **137**, **139**, **142**, **154β** und **155α** konnten mittels Röntgenkristallstrukturanalyse zusätzlich bestätigt werden.



## **5 Zusammenfassung**

---

- Die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse wurden bereits in 5 renommierten Fachzeitschriften veröffentlicht (siehe Anhang). Weitere Publikationen sind in Arbeit. Darüber hinaus wurden Teilergebnisse meiner Arbeit in 2 Posterbeiträgen präsentiert.

## 6 Experimenteller Teil

---

### 6 Experimenteller Teil

#### 6.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Geräte

**NMR-Spektroskopie:** Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte auf einem Bruker AVANCE-250, Bruker AVANCE-300 bzw. Bruker AVANCE-500 am Institut für Chemie der Universität Rostock. In der Regel wurden  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{19}\text{F}$ - sowie DEPT-Spektren für die Auswertung herangezogen. Falls erforderlich erfolgte zur genauen Zuordnung der Signale die Aufnahme zusätzlicher Spektren, wie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelationsspektren (COSY, HETCOR, NOESY, HMBC). Die Auswertung der Spektren erfolgte nach den Regeln für Spektren 1. Ordnung. Die chemischen Verschiebungen werden in ppm angegeben. Die Kalibrierung der Spektren erfolgte anhand der Verschiebungen der Lösungsmittelsignale. Als Lösungsmittel dienten deuteriertes Chloroform, Benzol, Methanol und DMSO:  $\text{CDCl}_3$ :  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 7.25$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 77.0$ ;  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 7.16$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 128.0$ ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ :  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 3.31$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 49.0$ ;  $\text{d}_6$ -DMSO- $\text{d}_6$ :  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 2.5$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 39.7$ . Die  $^{19}\text{F}$ -Signale wurden auf  $\text{CFC}_3$  ( $\delta = 0$ ) referenziert.

**Massenspektrometrie:** Massenspektren wurden mit einem Gerät des Typs FINNIGAN MAT 95 XP (Thermo Electron Corporation) gemessen. Die Ionisation erfolgt mittels Elektronenstoß-Ionisation (70 eV) oder durch chemische Ionisation (CI).

GC/MS-Spektren wurden an folgendem Gerät aufgenommen: GC 6890/ MS D 5973 (Agilent Technologies). Die Anfertigung der hochauflösenden Massenspektren unter Verwendung der Elektronen-Spray-Ionisation erfolgte an folgendem Gerät: Time-of-flight LC/MS 6210 (Agilent Technologies).

**Infrarot-Spektroskopie:** Die Infrarotspektren wurden mit einem Nicolet 380 FT-IR Spectrometer mit Smart Orbit (Diamond 30.000 – 200  $\text{cm}^{-1}$ ; verwendeter Messbereich: 4.000 – 200  $\text{cm}^{-1}$ ) aufgenommen.

**Elementaranalysen:** Die Durchführung der Elementaranalyse erfolgte mittels C/H/N/S-Analysator (Thermoquest Flash EA 1112).

**Röntgenkristallstrukturanalyse:** Die Kristalle der Verbindungen **7 $\beta$** , **8 $\beta$** , **29**, **34 $\beta$** , **42**, **43**, **87**, **92**, **111**, **137**, **139**, **142**, **154 $\beta$**  und **155 $\alpha$**  wurden bei Raumtemperatur selektiert, während der Messung auf 173(2) K gekühlt und auf einem Bruker-Nonius Apex X8 CCD Diffraktometer (Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$  Å, Graphit Monochromator) gemessen. Die Bestimmung der Raumzelle und die Lösung

der Struktur erfolgten über die Routine des Bruker SHELXTL Programmes (Bruker Analytical X-ray Inst. Inc., 1990) und über *SHELXS-97*. Die Verfeinerung der Strukturen erfolgte nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate des Bruker SHELXTL Programmes (Vers. 5.10, Bruker Analytical X-ray systems, 1997). Des Weiteren wurden halb-empirische Absorptionskorrekturen durchgeführt (*SADABS*).<sup>126,127,128</sup>

**Dünnschichtchromatographie:** Sämtliche Reaktionen wurden dünnschichtchromatografisch auf Kieselgelfolie (Merck DC-Folie, Kieselgel 60, F<sub>254</sub>) bzw. Kieselgelplatten (Merck HPTLC Fertigplatten, Kieselgel 60, F<sub>254</sub>) verfolgt. Die Detektion erfolgte über UV-Absorption bei 254 nm bzw. im Fall der Chinaxoline auch bei 366 nm und/oder durch Entwicklung mit 10 %iger methanolischer Schwefelsäure und anschließender Wärmebehandlung.

**Präparative Dünnschichtchromatographie:** Die Trennung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie wurde an einem Chromatotron von Harrison Research durchgeführt.

**Säulenchromatographie:** Für die säulenchromatografische Trennung wurde Macherey-Nagel Kieselgel 60 (Korngröße 63 – 200 nm, 70 – 230 mesh) verwendet.

**Schmelzpunkte:** Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Polarisationsmikroskop der Firma Leitz (Laborlux 12 Pol-S) verbunden mit einem Heiztisch (Mettler FP 90) bestimmt.

**Drehwerte:** An einem Polarimeter (IBZ-Messtechnik, Polar L $\mu$ P, NaD = 589 nm) erfolgte die Messung der optischen Drehung in 20 mm Küvetten. Von Isomerengemischen und von stark farbigen Verbindungen wurden keine Drehwerte bestimmt, da die Werte innerhalb des Messbereiches starken Schwankungen unterlagen.

**Chemikalien und Arbeitstechniken:** Wasserfreie Lösungsmittel wurden, soweit nicht kommerziell erworben, nach üblichen Laboratoriumsmethoden gewonnen.<sup>129,130</sup> Folgende essentielle Ausgangsverbindungen wurden über den Chemikalienhandel bezogen:

Isatin (**1**); 98 %; Aldrich

Indoxylacetat (**13**); 97 %; Acros Organics

Indolin (**33**); 99 %; Acros Organics

5-Chlorisatin (**45**); 98 %; Aldrich

5,7-Dimethylisatin (**46**); 95 %; Aldrich

## 6 Experimenteller Teil

---

3-Cumaranon (**53**); 97%; Alfa Aesar

1-Indanon (**73**); 98 %; Acros Organics

5-Brom-1-Indanon (**76**); >98 %; Acros Organics

2-Cumaranon (**83**); >97 %; Acros Organics

Benzothio[*b*]phen (**100**); >95 %; Fluka

2-Indanon (**105**); 98 %; Aldrich

**Biologische Testungen:** Sämtliche Testungen auf die biologischen Eigenschaften der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden im Arbeitskreis um Dr. Michael Lalk am Institut für Pharmazie an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald durchgeführt.

Für die Messung der Zell-Viabilität der Zelllinien 5637, A-427, KYSE-70 und MCF-7 kam ein Kristall-Violett-Assay zum Einsatz. Die Zelllinien stammen aus der Deutschen Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ Braunschweig).

Bei Verwendung der immortalisierten humanen Keratinozytenzelllinie HaCaT wurde der Neutralrottest in Anlehnung an das Protokoll des National Institute of Health (NIH) durchgeführt. Die Inkubation mit den Testsubstanzen erfolgte über drei Tage und die Versuche wurden in zwei unabhängigen Experimenten mit mehreren Parallelen durchgeführt. Die Stammlösungen der Substanzen wurden in DMSO hergestellt. Als Positivkontrolle wurde Etoposid mitgeführt.

Alle angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten von gereinigten Produkten.

Die Reihenfolge der charakterisierten Verbindungen entspricht der Reihenfolge im Hauptteil.

### 6.2 *Allgemeine Arbeitsvorschriften*

#### AAV 1 – Desacetylierung mittels KO<sup>t</sup>Bu unter katalytischen Bedingungen

Zu einer Lösung der entsprechenden Acetyl-geschützten Verbindung in abs. Methanol wird eine katalytische Menge KO<sup>t</sup>Bu (0.02 Äquivalent Pro Acetyl-Gruppe) gegeben. Das Gemisch wird 10-12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mittels IR 120 (H<sup>+</sup>) neutralisiert und abfiltriert. Das Entfernen des Lösungsmittels erfolgt bei vermindertem Druck und das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt.

### AAV 2 – Oxidation mittels DDQ

Indolin-*N*-glykosid wird unter Rühren in trockenem Dioxan gelöst. Anschließend werden 1.1 Äquivalente DDQ dazugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird unter Eiskühlung langsam  $\text{NaHCO}_3$  dazugegeben. Nachfolgend wird filtriert, um den entstandenen gelben Feststoff zu entfernen. Das Filtrat wird anschließend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 2x mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reingung des Rohprodukts erfolgt mittels Säulenchromatographie.

### AAV 3 – Benzylierung/ Methylierung der freien Indol-*N*-glykoside

Indol-*N*-Glykosid wird in trockenem DMF gelöst. Unter Argonatmosphäre werden langsam 60 %iges NaH in Paraffin dazugegeben und eine halbe Stunde gerührt. Nachfolgend werden unter Eiskühlung Benzylbromid bzw. Methyljodid dazugetropft und die Reaktionsmischung wird bei  $0 \rightarrow 4^\circ \text{C}$  über Nacht gerührt. Nach vollständiger Umsetzung werden unter Eiskühlung  $\text{CH}_3\text{OH}$  und Eiswasser dazu gefügt. Anschließend wird 3x mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{NaHCO}_3$  und Wasser gewaschen und danach über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt.

### AAV 4 – Iodierung der Indol-*N*-glykoside

Zu einer Lösung von Indol-*N*-glykosid in trockenem DMF werden 2 Äquivalente Iod und 6 Äquivalente gepulverte Natriumhydroxidplättchen gegeben. Es wird 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) erfolgt Zugabe von egekühlter  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung (mind. 1 Äquivalent), um das überschüssige Iod zu reduzieren. Anschließend wird die Lösung 3x mit EtOAc extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen werden diese mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Zuletzt wird die Lösung bei vermindertem Druck eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

### AAV 5 – Synthese der *N*-glykosidierten Indoxyl-3-acetate

Zu einer Lösung des entsprechenden glykosidierten 3-Iodindols in Eisessig werden 6 Äquivalente Silberacetat zugegeben. Die Suspension wird solange bei  $80^\circ\text{C}$  gerührt, bis der Ausgangsstoff per DC-Kontrolle nicht mehr nachweisbar ist (4 Stunden). Nach Reaktionsende erfolgt die Zugabe von Eiswasser und anschließend EtOAc. Das Reaktionsgemisch wird durch Filtration von überschüssigem Silberacetat und Silberjodid befreit. Nachfolgend wird die organische von der wässrigen Phase getrennt und die wässrige Phase wiederholt mit EtOAc extrahiert. Nach

## 6 Experimenteller Teil

---

Vereinigung der organischen Phasen werden diese mit  $\text{NaHCO}_3$  sowie Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc, 8:1  $\rightarrow$  3:1) gereinigt.

### AAV 6 – Synthese von Indirubin-*N*-glykosiden

Zu einer Lösung des entsprechenden glykosidierten Indoxyl-3-acetates in Dioxan wird eine Lösung von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  in Wasser gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 80 °C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird ein fluoreszierender Punkt sichtbar. Eiswasser wird dazugefügt und mit entgastem EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird anschließend in entgastem Benzen gelöst. Isatin (1.2 Äquivalente) und eine katalytische Menge Piperidin wird dazugefügt und die Reaktionsmischung für 2 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird mit Toluol verdünnt und das Lösungsmittelgemisch bei vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie und präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt.

### AAV 7 – Synthese der Sauerstoff-analogen Indirubin- und Isoindigo-Derivaten, sowie der Schwefel-analogen Indirubin-Derivate

Es wird ein Äquivalent des *N*-Glykosylisatins in einem Gemisch aus Essigsäure/Acetanhydrid 3:1 gelöst. Nachdem das Lösungsmittelgemisch sorgfältig mit Argon entgast wurde (mindestens 20 Minuten), werden 1.5 Äquivalente der entsprechenden Methylenkomponenten (3-Cumaranon, 2,3-Dihydro-benzothiophen-3-on, 2-Cumaranon, 2,3-Dihydro-benzothiophen-2-on) und 4 Äquivalente Natriumacetat dazugegeben, anschließend bei 80 °C (im Fall von 2,3-Dihydro-benzothiophen-2-on 130 °C im Druckrohr) unter Argonatmosphäre gerührt, wobei sich die Reaktionsmischung rot bis blutrot verfärbt. Nach Beendigung der Reaktion erfolgt das Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat aufgenommen und der Feststoff abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Heptan/ EtOAc, 6:1  $\rightarrow$  1:1) und E/Z-Isomere anschließend mittels präparativer Dünnschichtchromatographie getrennt (Laufsystem A: Heptan/EtOAc 1.5:1; Laufsystem B: Heptan/ EtOAc 1:3).

### AAV 8 – Entschützung der Schwefel-analogen Indirubin-*N'*-glykoside

Eine Lösung des entsprechenden Oxindol-Derivates in abs.  $\text{CH}_3\text{OH}$  wird im Argon-Gegenstrom eine 0.1 M  $\text{NaOCH}_3$ -Lösung (hergestellt aus 23 mg Natrium in 10 ml abs.  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Innerhalb kürzester Zeit fällt das Produkt in Form eines roten

Niederschlag aus. Nach vollständiger Desacetylierung (DC-Kontrolle:  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  5:1) wird der Niederschlag abfiltriert und mehrmals sowohl mit kaltem  $\text{CH}_3\text{OH}$  als auch mit *n*-Pentan nachgewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

### AAV 9 – Oxidation mit $\text{CrO}_3$

Zu einem Lösungsmittelgemisch aus Aceton, Wasser und  $\text{CH}_3\text{COOH}$  wird entsprechendes Indol-*N*-glykosid und  $\text{CrO}_3$  gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch hydrolysiert und mit 3x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen werden diese mit  $\text{NaHCO}_3$  sowie Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch ( $\text{Heptan}/\text{EtOAc}$ , 8:1 → 3:1) gereinigt.

### AAV 10 – Synthese der 3-substituierten Oxindol-*N*-glykoside - Addition

**(Methode A)** Es wird 1 Äquivalent des entsprechenden Isatin-*N*-glykosides direkt in der Methylenkomponente gelöst. Zu der Lösung gibt man eine äquimolare Menge  $\text{Et}_3\text{N}$  und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird mit Toluol verdünnt und das Lösungsmittelgemisch bei vermindertem Druck entfernt.

**(Methode B)** Zu einer Lösung des entsprechenden *N*-Glykosylisatins in abs. Ethanol werden 1 Äquivalent der entsprechenden Methylenkomponente und 1.1 Äquivalente  $\text{Et}_3\text{N}$  gegeben. Es wird bei Raumtemperatur 2 – 12 Stunden gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird mit Toluol verdünnt und das Lösungsmittelgemisch bei vermindertem Druck abgetrennt.

Im Falle der säulenchromatographischen Reinigung erfolgt diese in  $\text{Heptan}/\text{EtOAc}$ , 3:1 → 2:1.

### AAV 11 – Synthese der 3-substituierten Oxindol-*N*-glykoside - Kondensation

Es werden 1 Äquivalent Aldoladditionsprodukt des entsprechenden Isatin-*N*-glykosides und 1.1 Äquivalente DMAP in trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der Lösung werden 1.1 Äquivalente  $\text{Et}_3\text{N}$  und 1.1 Äquivalente  $\text{MsCl}$  gegeben, anschließend wieder auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird Eiswasser in die Reaktionsmischung gegeben und anschließend 3x mit  $\text{EtOAc}$  extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden jeweils 3x mit 1 M  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg, 1 M  $\text{NaHSO}_4$ -Lsg und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lsg gewaschen und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet sowie bei vermindertem Druck eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie ( $\text{Heptan}/\text{EtOAc}$ , 4:1 → 1:2).

## 6 Experimenteller Teil

---

### AAV 12 – Desacetylierung mit 1 %iger methanolischer HCl

Entsprechendes Oxindol-Derivat wird in abs. CH<sub>3</sub>OH gelöst und eine diskrete Menge Acetylchlorid dazu gegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Gegebenenfalls ausgefallenes Produkt wird abgesaugt und mit *n*-Pentan gewaschen. Nach der Neutralisation des Filtrates mit festem NaHCO<sub>3</sub> wird dieses bei vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (CHCl<sub>3</sub>/ EtOH, 20:1 → 10:1) ergibt weiteres Produkt.

### AAV 13 – Darstellung der fluorierten Verbindungen 159a/β und 162

Zu einer Lösung des entsprechenden *N*-Glykosylindols in abs. Dichlormethan wird 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-on und eine katalytische Menge ZnCl<sub>2</sub> gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Reaktionsende wird abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie.

### AAV 14 – Darstellung der fluorierten Pyrazolyindol-Derivate 165a und 165β

Das entsprechende Derivat und 1.5 Äquivalente Hydrazinhydrat werden in Ethanol gelöst und für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsende wird einrotiert. Das Rohprodukt wird anschließend in trockenem Benzen gelöst. Unter Katalyse von Toluolsulfonsäure kann nach 1 Stunde Rühren bei 90 °C der vollständige Umsatz zum Eliminierungsprodukt detektiert werden. Zur Neutralisation gibt man einige Tropfen Et<sub>3</sub>N dazu. Darauf folgend wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Dieses Rohprodukt wird in Dioxan gelöst. 1.1 Äquivalente DDQ werden unter Rühren dazugegeben. Nach 1 Stunde Reaktionszeit bei Raumtemperatur ist ein vollständiger Umsatz detektierbar. Unter Eiskühlung wird gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung dazugegeben. Anschließend wird vom Feststoff abfiltriert und die wässrige Phase 3x mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Eluent: Heptan/EtOAc, 4:1 → 2:1) des Rohproduktes ergibt einen hellgelben Feststoff.



### 6.3 Verbindungen aus Veröffentlichungen

Die Darstellung und Eigenschaften der folgenden Verbindungen wurden bereits publiziert (<sup>2</sup> Die jeweils in Klammern stehende Nummer entspricht der Substanznummerierung der Publikation; Abdruck siehe Anhang)

- *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 6907-6909

*N'*-β-L-Rhamnopyranosylindirubin (**14β**) (**5β**)<sup>2</sup>

- *Tetrahedron Letters* 2008, 49, 289-291

3-[2'-Cumaranon-3'-(*E*-yliden)]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (**84β**) (**5β**)<sup>2</sup>

3-[2'-Cumaranon-3'-(*E*-yliden)]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-benzyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (**93**) (**11β**)<sup>2</sup>

3-[2'-Cumaranon-3'-(*E*-yliden)]-1-β-L-rhamnopyranosyloxindol (**94**) (**6β**)<sup>2</sup>

- *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008, 16, 5570-5583

*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)isatin (**7β**) (**β-4a**)<sup>2</sup>

*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-α-L-rhamnopyranosyl)isatin (**7α**) (**α-4a**)<sup>2</sup>

4,6-Dimethyl-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)isatin (**8β**) (**β-4b**)<sup>2</sup>

*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)isatin (**10**) (**β-4e**)<sup>2</sup>

*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)isatin (**11**) (**β-4d**)<sup>2</sup>

*N'*-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indirubin (**15β**) (**β-7a**)<sup>2</sup>

*N'*-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl-α-L-rhamnopyranosyl)indirubin (**15α**) (**α-7a**)<sup>2</sup>

5-Chlor-1'-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indirubin (**20β**) (**β-7f**)<sup>2</sup>

5-Chlor-1'-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-α-L-rhamnopyranosyl)indirubin (**20α**) (**α-7f**)<sup>2</sup>

*N'*-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)indirubin (**23**) (**β-7c**)<sup>2</sup>

*N'*-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)indirubin (**25**) (**β-7e**)<sup>2</sup>

*N'*-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)indirubin (**27**) (**β-7d**)<sup>2</sup>

*N'*-β-L-Rhamnopyranosylindirubin (**14β**) (**β-6a**)<sup>2</sup>

*N'*-α-L-Rhamnopyranosylindirubin (**14α**) (**α-6a**)<sup>2</sup>

4',6'-Dimethyl-1'-β-L-rhamnopyranosylindirubin (**21**) (**β-6b**)<sup>2</sup>

5-Chlor-1'-β-L-rhamnopyranosylindirubin (**19β**) (**β-6f**)<sup>2</sup>

5-Chlor-1'-α-L-rhamnopyranosylindirubin (**19α**) (**α-6f**)<sup>2</sup>

*N'*-β-D-Glucopyranosylindirubin (**22**) (**β-6c**)<sup>2</sup>

## 6 Experimenteller Teil

---

*N*'-β-D-Mannopyranosylindirubin (24) (β-6e)<sup>2</sup>

*N*'-β-D-Galactopyranosylindirubin (26) (β-6d)<sup>2</sup>

*N*'-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indirubin-3-monoxim (29) (β-8a)<sup>2</sup>

*N*'-β-L-Rhamnopyranosylindirubin-3-monoxim (31) (β-9a)<sup>2</sup>

• Synlett 2008, akzeptiert

*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-benzyl-β-L-rhamnopyranosyl)indoxyl-3-acetat (40) (8β)<sup>2</sup>

*N*-(2'',3'',4''-Tri-*O*-benzyl-β-L-rhamnopyranosyl)indirubin (47) (12β)<sup>2</sup>

*N*-β-L-Rhamnopyranosylindirubin (52) (14β)<sup>2</sup>

• Organic & Biomolecular Chemistry 2008, 6, 4218-4223

6-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (132) (β-3j)<sup>2</sup>

6-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (137) (β-3a)<sup>2</sup>

2,3-Dimethyl-6-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (138) (β-3b)<sup>2</sup>

13-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-5,12,13-triaza-indeno[1,2*b*]anthracen (139) (β-3c)<sup>2</sup>

2,3-Dichloro-6-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (140) (β-3d)<sup>2</sup>

6-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (141) (β-3f)<sup>2</sup>

2,3-Dimethyl-6-(2',3',4', 6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (142) (β-3g)<sup>2</sup>

13-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-5,12,13-triaza-indeno[1,2*b*]anthracen (143) (β-3h)<sup>2</sup>

2,3-Dichloro-6-(2',3',4', 6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (144) (β-3i)<sup>2</sup>

2-oder 3-Nitro-6-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (146) (β-3e)<sup>2</sup>

6-(β-L-Rhamnopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (147) (β-4a)<sup>2</sup>

2,3-Dimethyl-6-(β-L-rhamnopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (148) (β-4b)<sup>2</sup>

13-(β-L-Rhamnopyranosyl)-5,12,13-triaza-indeno[1,2*b*]anthracen (149) (β-4c)<sup>2</sup>

6-(β-D-Mannopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (150) (β-4f)<sup>2</sup>

2,3-Dimethyl-6-(β-D-mannopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (151) (β-4g)<sup>2</sup>

13-(β-D-Mannopyranosyl)-5,12,13-triaza-indeno[1,2*b*]anthracen (152) (β-4h)<sup>2</sup>

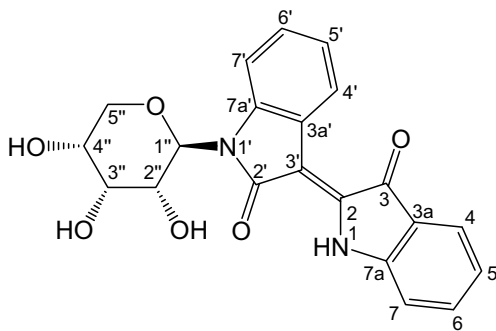
2,3-Dichloro-6-(β-D-mannopyranosyl)indolo[2,3*b*]chinoxalin (153) (β-4i)<sup>2</sup>

## 6.4 Spezielle Synthesen und Charakterisierung der Verbindungen

(\* – Das Signal des Wasserstoff- bzw. Kohlenstoffatoms konnte nicht exakt einem Indolfragment zugeordnet werden)

### 6.4.1 Indirubin-*N*<sup>3</sup>-glykoside

#### 1'-β-D-Ribopyranosylindirubin (28)

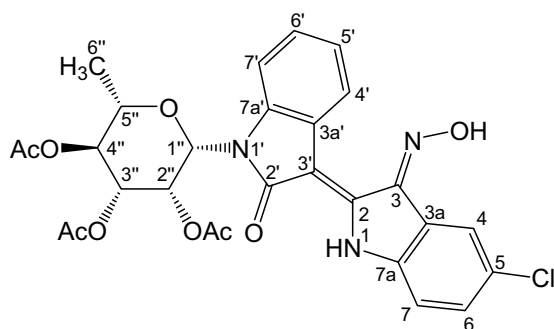


Zu einer Lösung von Ribosylisatin **12** (120 mg, 0.30 mmol) in Methanol (Argonstrom) werden äquimolare Mengen Indoxyl-3-acetat (**13**) (52 mg, 0.30 mmol) und 4 Äquivalente Natriumcarbonat (126 mg, 1.2 mmol) gegeben. Es wird bei Raumtemperatur und einem kontinuierlichen Argonstrom für 1.5 h Stunden gerührt (DC-Kontrolle). Die anfänglich gelbe-orange Lösung

verfärbt sich dabei violett. Es wird mit sauren Ionenaustauschern IR 120 (H<sup>+</sup>-Form) neutralisiert, über einen Büchnertrichter abgesaugt und solange mit CH<sub>3</sub>OH nachgewaschen bis sämtlicher Feststoff gelöst wurde. Das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographischer Reinigung (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 20:1 → 10:1) des Rohproduktes ergibt Verbindung **28** als rotvioletten Feststoff (95 mg, 81%). Mp 263 – 264 °C (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH); *R<sub>f</sub>* 0.72 (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 5:1). **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 11.09 (s, 1H, NH); 8.87 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.67 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.59 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-6); 7.42 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-7); 7.29 ("dt", <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6'); 7.26 (br d, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 7.10 ("dt", <sup>4</sup>*J*<sub>5',7'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-5'); 7.04 ("t", <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-5); 5.61 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 9.8 Hz, 1H, H-1''); 4.99 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',OH</sub> = 3.5 Hz, 1H, OH(3'')); 4.94 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',OH</sub> = 6.5 Hz, 1H, OH(2'')); 4.81 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',OH</sub> = 6.5 Hz, 1H, OH(4'')); 4.20 (br m, 1H, H-2''); 4.04 (m, 1H, H-3''); 3.81 (br m, 1H, H-4''); 3.69-3.62 (m, 2H, H-5a'', H-5b''). **<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 188.7 (C-3); 169.4 (C-2'); 152.6 (C-7a); 139.9 (C-7a'); 138.9 (C-2); 137.4 (C-6); 129.1 (C-6'); 124.7 (C-4); 124.6 (C-4'); 122.0 (C-5'); 121.7 (C-5); 121.2 (C-3a'); 119.2 (C-3a); 113.7 (C-7); 111.5 (C-7'); 105.7 (C-3'); 78.9 (C-1'); 71.5 (C-3''); 66.9 (C-4''); 65.5 (C-2''); 65.4 (C-5''). **MS (EI, 70eV):** *m/z* (%) = 394 (10) [M<sup>+</sup>], 262 (100) [Indirubin], 133 (11) [M<sup>+</sup> – Indirubin]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]) 394.11594, gefunden 394.11622.

## 6 Experimenteller Teil

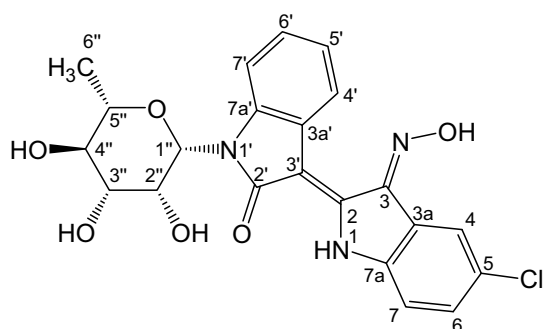
### 5-Chlor-1'-(2'',3'',4'')-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin-3-monoxim (**30**)



Zu einer Lösung von Derivat **20 $\beta$**  (150 mg, 0.26 mmol) in Pyridin (2 mL) werden 2 Äquivalente Hydroxylaminhydrochlorid (37 mg, 0.52 mmol) gegeben. Anschließend wird bei 90 °C 7 h gerührt. Das Entfernen des Lösungsmittels erfolgt bei vermindertem Druck. Die säulenchromatographische

Reinigung (Heptan/EtOAc, 5:1  $\rightarrow$  1:1) des Rohproduktes ergibt Verbindung **30** als roten Feststoff (75 mg, 49 %). Mp 112 – 114 °C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.58 (Heptan/EtOAc 1:3).  **$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 11.41 (s, 1H, NH); 10.23 (s, 1H, OH); 8.18 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar); 8.03 (d,  $^4J_{4,6} = 1.9$  Hz, 1H, H-4); 7.55 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar); 7.12 (dd,  $^4J_{4,6} = 2.0$  Hz,  $^3J_{6,7} = 7.9$  Hz, 1H, H-6); 7.09 ("t",  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, Ar); 6.70 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, Ar); 6.65 ("t",  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, Ar); 6.05 (d,  $^3J_{1'',2''} = 0.9$  Hz, 1H, H-1''); 5.74 (dd,  $^3J_{1'',2''} = 0.9$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.2$  Hz, 1H, H-2''); 5.38 (dd,  $^3J_{2'',3''} = 3.3$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.2$  Hz, 1H, H-3''); 5.30 ("t",  $^3J_{3'',4''} = ^3J_{4'',5''} = 9.7$  Hz, 1H, H-4''); 3.83 (dq,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.3$  Hz, 1H, H-5''); 2.11, 2.02, 1.86 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.41 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz, 3H, H-6'').  **$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 171.3, 170.1, 169.8, 169.1 (3xC(O)CH<sub>3</sub>, C-2'); 151.3, 146.0, 142.7, 136.9 (C-2, C-3, C-7a, C-7a'); 131.9, 128.6, 125.4, 123.4 (C-4, C-4', C-6, C-6'); 126.6 (C-5); 122.3, 117.7 (C-3a, C-3a'); 121.9 (C-5'); 112.3, 111.0 (C-7, C-7'); 99.1 (C-3'); 80.9, 74.0, 70.9, 70.5, 70.4 (C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 20.9, 20.8, 20.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 585 (5) [ $\text{M}^+$ ;  $^{37}\text{Cl}$ ]; 583 (11) [ $\text{M}^+$ ;  $^{35}\text{Cl}$ ]; 298 (6) [5-Chlorindirubin;  $^{37}\text{Cl}$ ]; 296 (18) [5-Chlorindirubin;  $^{35}\text{Cl}$ ]; 273 (10) [ $\text{M}^+$ -Aglykon]; 182 (3) [5-Chlorindoxyl-3-monoxim-2H;  $^{37}\text{Cl}$ ]; 180 (22) [5-Chlorindoxyl-3-monoxim-2H;  $^{35}\text{Cl}$ ]; 153 (33) [ $\text{M}^+$ -Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>9</sub> ([ $\text{M}^+$ ]) 583.13521, gefunden 583.13567.

### 5-Chlor-1'- $\beta$ -L-rhamnopyranosylindirubin-3-monoxim (**32**)



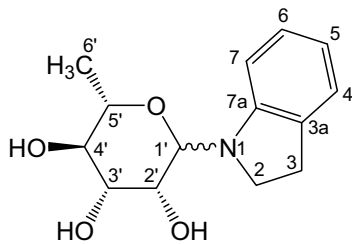
Gemäß **AAV 1** wird Verbindung **30** (110 mg, 0.188 mmol) zur Reaktion gebracht. Die säulenchromatographische Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH, 30:1  $\rightarrow$  10:1) des Rohproduktes ergibt Verbindung **32** als einen roten Feststoff (55 mg, 64 %). Mp 370 – 373 °C;  $R_f$  0.48 (CHCl<sub>3</sub>/ EtOH 5:1).  **$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**

$\delta$  = 11.81 (s, 1H, NH); 8.68 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, H-4'); 8.22 (s, 1H, H-4); 7.62 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H,

Ar); 7.49-7.41 (m, 2H, Ar); 7.11 ("t" ,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ar); 6.95 ("t" ,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, Ar); 5.65 (s, 1H, H-1''); 5.21 (d,  $^3J_{OH} = 4.1$  Hz, 1H, OH); 5.01 (br s, 1H, OH); 4.92 (br s, 1H, OH); 3.88 (m, 1H, H-2''); 3.57-3.28 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''); 1.27 (d,  $^3J_{5'',6''} = 5.1$  Hz, 3H, H-6'').  **$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 168.4$  (C-2'); 150.7, 145.5, 143.5, 138.6 (C-2, C-3, C-7a, C-7a'); 131.7, 127.1, 125.6, 122.3 (C-4, C-4', C-6, C-6'); 125.4 (C-5); 121.9, 117.9 (C-3a, C-3a'); 120.9 (C-5'); 114.1, 113.4 (C-7, C-7'); 98.5 (C-3'); 82.4, 75.6, 73.7, 72.2, 71.8 (C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 18.4 (C-6''). **MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 459 (7) [ $\text{M}^+$ ;  $^{37}\text{Cl}$ ], 457 (19) [ $\text{M}^+$ ;  $^{35}\text{Cl}$ ], 296 (55) [5-Chlorindirubin-3-monoxim-OH;  $^{37}\text{Cl}$ ], 294 (82) [5-Chlorindirubin-3-monoxim-OH;  $^{35}\text{Cl}$ ], 133 (15) [Indoxyl]. **HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_6$  ( $[\text{M}^+]$ ) 457.10351, gefunden 457.10375.

### 6.4.2 Indirubin-*N*-glykoside

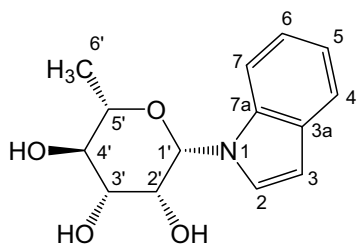
#### 1-( $\alpha/\beta$ -L-Rhamnopyranosyl)indolin (34 $\alpha/\beta$ )



Es werden L-Rhamnose (**4**) (5 g, 27.5 mmol) und äquimolare Mengen Indolin (**33**) (3.27 g, 2.7 mmol) in absolutem Ethanol gelöst. Anschließend wird bei Raumtemperatur für 10-12 h kräftig gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und daraus umkristallisiert. Es resultiert ein weißer Feststoff (5.9 g, 81 %,  $\alpha/\beta \sim 1/4$ ).  $R_f$  0.30 ( $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  5:1).  **$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):** (*major*)  $\delta = 7.07$ -6.94 (m,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, Ar); 6.70-6.57 (m,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, Ar); 4.72 (s, 1H, H-1'); 4.03 (d,  $^3J_{2',3'} = 2.8$  Hz, 1H, H-2'); 3.80-3.67 (m,  $^3J_{2',3'} = 2.7$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H, H-3'', H-4''); 3.56-3.48 (m,  $^3J_{5',6'} = 5.5$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 9.2$  Hz, 1H, H-5'); 3.41-3.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3.01-2.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.29 (d,  $^3J_{5',6'} = 5.5$  Hz, 3H, H-6''). (*minor*)  $\delta = 7.07$ -6.94 (m, 2H, Ar); 6.70-6.57 (m, 2H, Ar); 4.76 (d,  $^3J_{1',2'} = 3.4$  Hz, 1H, H-1'); 4.08 (t,  $^3J_{1',2'} = ^3J_{2',3'} = 3.4$  Hz, 1H, H-2'); 3.89-3.80 (m,  $^3J_{2',3'} = 3.4$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 2H, H-3'', H-4''); 3.56-3.48 (m, 1H, H-5'); 3.41-3.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3.01-2.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.33 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.3$  Hz, 3H, H-6'').  **$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):** (*major*)  $\delta = 152.5$  131.1 (C-3a, C-7a); 128.07, 125.3, 119.9, 109.6 (C-4, C-5, C-6, C-7); 86.8, 76.1, 75.5, 74.2, 73.1 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5'); 49.9, 29.6 (C-2, C-3); 18.1 (C-6'). (*minor*)  $\delta = 152.7$ , 131.4 (C-3a, C-7a); 128.3, 125.1, 120.4, 111.1 (C-4, C-5, C-6, C-7); 88.0, 74.2, 73.3, 71.5, 70.2 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5'); 50.1, 29.6 (C-2, C-3); 17.8 (C-6'). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 265 (48) [ $\text{M}^+$ ], 148 (98) [ $\text{M}^+$ +H-Indolin]. **HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  ( $[\text{M}^+]$ ) 265.13086, gefunden 265.13124. **CH-Analyse:** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (265.30): C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28, gefunden: C, 63.21; H, 7.32; N, 5.11.

## 6 Experimenteller Teil

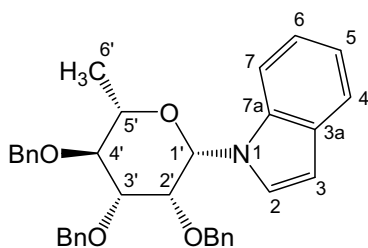
### 1-( $\beta$ -L-Rhamnopyranosyl)indol (35)



Die Umsetzung von L-Rhamnosylindolin **34 $\alpha$ / $\beta$**  (4 g, 15.1 mmol) gemäß **AAV 2** mit DDQ (3.77 g, 16.6 mmol) ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ , 20:1  $\rightarrow$  10:1) Verbindung **35** als lachsfarbenden Feststoff (2.54 g, 64 % (80 % bzgl.  $\beta$ -Anomer)). Mp 227–228 °C (EtOAc);  $[\alpha]_D +3.51$  ( $c$  0.95,  $T$  22.7 °C,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $R_f$  0.28 ( $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  5:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  = 7.71 (d,  $^3J_{2,3}$  = 3.3 Hz, 1H, H-2); 7.52 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.44 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1H, Ar); 7.14 (dt,  $^4J$  = 1.1 Hz,  $^3J$  = 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.04 (dt,  $^4J$  = 1.1 Hz,  $^3J$  = 7.4 Hz, 1H, Ar); 6.44 (d,  $^3J_{2,3}$  = 3.3 Hz, 1H, H-3); 5.71 (s (br), 1H, H-1'); 4.12 (dd,  $^3J_{1',2'}$  = 0.9 Hz,  $^3J_{2',3'}$  = 3.2 Hz, 1H, H-2'); 3.71 (dd,  $^3J_{2',3'}$  = 3.2 Hz,  $^3J_{3',4'}$  = 9.1 Hz, 1H, H-3'); 3.62-3.46 (m,  $^3J_{5',6'}$  = 5.6 Hz,  $^3J_{3',4'}$  = 9.1 Hz, 2H, H-4', H-5'); 1.37 (d,  $^3J_{5',6'}$  = 5.6 Hz, 1H, H-6').  **$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  = 137.5, 130.0 (C-3a, C-7a); 127.8, 122.5, 121.4, 120.8, 110.7, 102.6 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7); 84.1, 76.5, 75.5, 73.8, 72.8 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5'); 18.1 (C-6'). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 263 (34) [ $\text{M}^+$ ], 130 (14) [ $\text{M}^+$ -Indol-OH], 117 (100) [Indol]. **HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  ( $[\text{M}^+]$ ) 263.11521, gefunden 263.11545. **CH-Analyse:** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (263.29): C, 63.87; H, 6.51; N, 5.31, gefunden: C, 63.62; H, 6.58; N, 5.15.

### 1-(2',3',4'-Tri-*O*-benzyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indol (36)

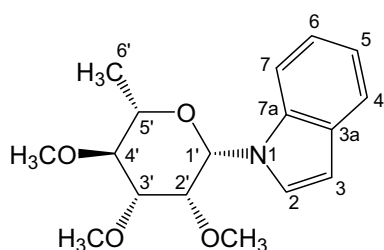


Die Reaktion von Rhamnosylindol **35** (2 g, 7.6 mmol) mit 60 %iges NaH in Paraffin (1 g, 25.1 mmol) und Benzylbromid (4.29 g, 25.1 mmol) gemäß **AAV 3** ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung (Heptan/EtOAc, 15:1  $\rightarrow$  6:1) Derivat **36** als farblosen Sirup (3.18 g, 80 %).  $[\alpha]_D -49.72$  ( $c$  0.78,  $T$  21.8°C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.48

(Heptan/EtOAc 3:1).  **$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.68-7.63 (m, 1H, Ar); 7.58 (d,  $^3J_{2,3}$  = 3.3 Hz, 1H, H-2), 7.40-7.07 (m, 18H, Ph/Ar); 6.56 (d,  $^3J_{2,3}$  = 3.3 Hz, 1H, H-3); 5.60 (d,  $^3J_{1',2'}$  = 0.9 Hz, 1H, H-1'); 5.02, 4.74 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}}$  = 10.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.69 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.37, 4.12 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}}$  = 11.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.01 (m, 1H, H-2'); 3.82-3.78 (m,  $^3J_{2',3'}$  = 2.5 Hz, Hz,  $^3J_{4',5'}$  = 9.4 Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.70-3.57 (m,  $^3J_{5',6'}$  = 6.0 Hz,  $^3J_{4',5'}$  = 9.4 Hz, 1H, H-5'); 1.45 (d,  $^3J_{5',6'}$  = 6.0 Hz, 3H, H-6').  **$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 138.3, 138.1, 137.8 ( $\text{C}_{\text{qu}}\text{Ph}$ ); 134.8, 128.8 (C-3a, C-7a); 129.4, 129.1, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.1, 127.8, 127.7, 127.5 (18C,  $\text{CHPh}$ ); 126.5; 121.5, 121.1, 119.9, 109.0, 102.2 (CH-Ar); 83.1, 82.9, 79.6, 75.9, 75.0 (C-1', C-2', C-3', C-4',

C-5'); 75.5 (CH<sub>2</sub>Ph); 74.5, 72.2 (CH<sub>2</sub>Ph); 18.1 (C-6'). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 533 (64) [M<sup>+</sup>], 117 (9) [Indol], 91 (100) [Bn]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> ([M<sup>+</sup>]) 533.25657, gefunden 533.25643.

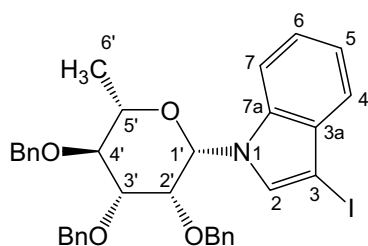
### 1-(2',3',4'-Tri-*O*-methyl-β-L-rhamnopyranosyl)indol (37)



Nach Umsetzung von Rhamnosylindol **35** (1 g, 3.8 mmol) mit NaH (60% in Paraffin) (0.5 g, 12.5 mmol) und MeI (1.78 g, 12.5 mmol) gemäß **AAV 3** und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Heptan/EtOAc, 8:1 → 6:1) resultiert Derivat **37** als farbloser Sirup (1.06 g, 91 %).  $[\alpha]_D -21.12$  (*c* 0.97, *T* 22.2°C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.40 (Heptan/EtOAc 1:1). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.62 ("d", <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1H, Ar); 7.55 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-2); 7.33 ("d", <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.20 ("t", <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1H, Ar); 7.12 ("t", <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1H, Ar); 6.55 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-3); 5.52 (s, 1H, H-1'); 3.75 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-2'); 3.61, 3.53 (2s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>); 3.52-3.43 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 9.3 Hz, H-5'); 3.40 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 2.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3',4'</sub> = 9.4 Hz, 1H, H-3'); 3.28 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>3',4'</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 9.3 Hz, 1H, H-4'); 3.15 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1.41 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 6.0 Hz, 3H, H-6').

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 135.0, 128.7 (C-3a, C-7a); 126.3, 121.5, 121.0, 120.0, 109.0, 102.4 (6xCH); 84.9, 82.4, 81.6, 78.0, 74.8 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5'); 61.0, 61.0, 57.9 (3xOCH<sub>3</sub>); 17.9 (C-6'). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 305 (100) [M<sup>+</sup>], 189 (23) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 117 (30) [Indol]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> ([M<sup>+</sup>]) 305.16216, gefunden 305.168266.

### 3-Iod-1-(2',3',4'-tri-*O*-benzyl-β-L-rhamnopyranosyl)indol (38)



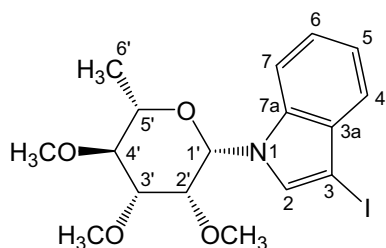
Indolglykosid **36** (2 g, 3.75 mmol) wird nach **AAV 4** mit Iod (1.9 g, 7.5 mmol) und gepulverten Natriumhydroxidplättchen (0.9 g, 22.5 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Heptan/EtOAc, 4:1) wird **38** als weißer Feststoff isoliert (2.35 g, 95%). Mp 127 – 128 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D -12.53$  (*c* 1.00, *T* 21.6°C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.46 (Heptan/EtOAc 3:1). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.65 (s, 1H, H-2); 7.48-7.04 (m, 19H, Ar); 5.56 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-1'); 4.99, 4.72 (2d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 10.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.48, 4.06 (2d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 10.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 3.94 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 2.3 Hz, 1H, H-2'); 3.79-3.74 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 9.3 Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.59 (dq, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 6.1 Hz, 1H, H-5'); 1.40 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 6.0 Hz, 3H, H-6').

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 138.2, 138.0, 137.2, 134.5 (3xC<sub>qu</sub>Ph, 1xC<sub>qu</sub>-Ar); 130.9 (C-2);

## 6 Experimenteller Teil

130.4 (C<sub>qu</sub>-Ar); 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.5 (CHPh); 122.6, 121.4, 120.8, 109.1 (CH-Ar); 83.0, 82.9, 79.5 (C-1', C-3', C-4'); 75.8, 75.0 (C-2', C-5'); 75.5, 74.9, 72.4 (CH<sub>2</sub>Ph); 57.0 (C-3); 18.0 (C-6'). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 659 (29) [M<sup>+</sup>], 243 (11) [3-Iodindol], 181 (51) [2Bn-H], 91 (100) [Bn]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>INO<sub>4</sub> ([M<sup>+</sup>]) 659.15270, gefunden 659.15281. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>INO<sub>4</sub> (659.55): C, 63.74; H, 5.20; N, 2.12, gefunden: C, 63.49; H, 5.14; N, 2.04.

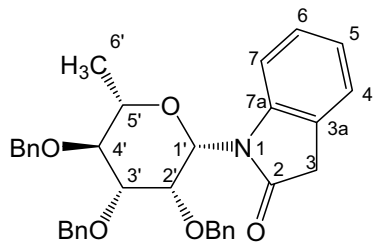
### 3-Iod-1-(2',3',4'-tri-O-methyl-β-L-rhamnopyranosyl)indol (39)



Gemäß AAV 4 wird Indol-*N*-glykosid **37** (1 g, 3.28 mmol) mit Iod (1.67 g, 6.55 mmol) und Natriumhydroxidplättchen (0.79 g, 19.7 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Heptan/EtOAc, 5:1 → 2:1) ergibt **39** als einen weißen Feststoff (1.36 g, 96%). Mp 67 – 69°C (Heptan/EtOAc); [α]<sub>D</sub> +6.01 (*c* 1.25, *T* 21.6°C, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> 0.35 (Heptan/EtOAc 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.66 (s, 1H, H-2); 7.45 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.18 (m, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 3H, Ar); 5.51 (s, 1H, H-1'); 3.73 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'} = 2.4 Hz, 1H, H-2'); 3.62, 3.54 (2s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>); 3.47 (dq, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'} = 6.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'} = 9.2 Hz, 1H, H-5'); 3.38 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'} = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3',4'} = 9.2 Hz, 1H, H-3'); 3.25 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'} = 9.2 Hz, 1H, H-4'); 3.17 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1.40 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'} = 6.1 Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 134.9 (C-7a); 130.6 (C-2); 130.4 (C-3a); 122.7, 121.4, 120.9, 109.2 (4xCH); 84.8, 82.5, 81.4, 78.0, 74.8 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5'); 61.1, 61.1, 58.0 (3xOCH<sub>3</sub>); 57.4 (C-3); 17.9 (C-6'). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 431 (100) [M<sup>+</sup>], 243 (21) [3-Iodindol], 189 (75) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 101 (59). **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>4</sub> ([M<sup>+</sup>]) 431.05880, gefunden 431.05930. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>4</sub> (431.26): C, 47.34; H, 5.14; N, 3.25, gefunden: C, 47.56; H, 5.16; N, 3.02.</sub></sub></sub></sub></sub></sub></sub>

### 1-(2',3',4'-Tri-O-benzyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (41)



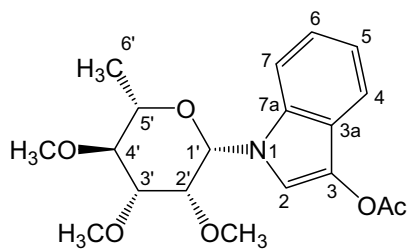
Bei der Umsetzung von Derivat **38** (2.3 g, 3.49 mmol) zu Verbindung **40** gemäß AAV 5 wird **41** als farbloser Sirup (410 mg, 21%) als Nebenprodukt isoliert. [α]<sub>D</sub> – 11.96 (*c* 1.19, *T* 22.0°C, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> 0.23 (Heptan/EtOAc). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 7.62-7.56 (m, 1H, Ar); 7.41-7.29 (m, 10H, Ar/ Ph); 6.85-6.79 (m, 6H, Ar/ Ph); 5.54 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'} = 1.4 Hz, 1H, H-1'); 4.99, 4.71 (2d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb} = 10.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.78, 4.72 (2d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb} = 11.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.66, 4.40 (2d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb} = 11.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.10 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'} = 1.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'} = 2.4 Hz, 1H, H-2'); 3.82-3.70 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'} = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'} = 9.4 Hz, 2H,</sub></sub></sub></sub></sub></sub></sub></sub>



H-3', H-4'); 3.59-3.48 (m,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 9.3$  Hz, 1H, H-5'); 3.42, 3.25 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 22.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.41 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.1$  Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 174.3$  (C-2); 143.4 (C<sub>qu</sub>-Ar); 138.3, 138.1, 137.3 (C<sub>qu</sub>-Ph); 128.8, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3 (CH-Ph/Ar); 123.9 (C<sub>qu</sub>-Ar); 123.4, 122.1, 115.3 (CH-Ar); 81.9 (C-1'); 83.0, 79.8 (C-3', C-4'); 75.6 (C-2'); 75.6 (CH<sub>2</sub>Ph); 75.0 (C-5'); 74.7, 72.5 (CH<sub>2</sub>Ph); 35.6 (CH<sub>2</sub>); 18.1 (C-6'). **MS (CI, Isobutan):** m/z (%) = 550 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 572.24074, gefunden 572.24116.

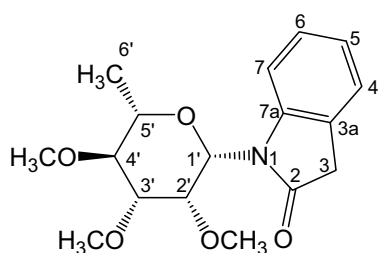
### 3-Acetoxy-1-(2',3',4'-tri-O-methyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indol (42)



Rhamnosid **39** (1g, 2.319 mmol) wird mit Silberacetat (2.32 g, 13.914 mmol) gemäß **AAV 5** umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung (Heptan/ EtOAc, 8:1  $\rightarrow$  3:1) ergibt **42** als einen weißen kristallinen Feststoff (624 mg, 74 %). Mp 117 – 119°C (Heptan/ EtOAc);  $[\alpha]_D +7.95$  (*c* 1.29, *T* 21.7°C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.30 (Heptan/EtOAc 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.66$  (s, 1H, H-2); 7.52 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar); 7.33 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar); 7.22 ("t",  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar); 7.13 ("t",  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, Ar); 5.48 (s, 1H, H-1'); 3.75 (d,  $^3J_{2',3'} = 2.9$  Hz, 1H, H-2'); 3.61, 3.53 (2s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>); 3.46 (dq,  $^3J_{5',6'} = 6.1$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 9.9$  Hz, 1H, H-5'); 3.37 (dd,  $^3J_{2',3'} = 2.9$  Hz,  $^3J_{3',4'} = 9.3$  Hz, 1H, H-3'); 3.26 ("t",  $^3J_{3',4'} = 9.3$  Hz, 1H, H-4'); 3.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.34 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>); 1.39 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.1$  Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 168.5$  (C(O)CH<sub>3</sub>); 132.4, 130.5 (C-3a, C-7a); 122.5 (CH); 120.8 (C-3); 120.1, 117.7, 115.8, 109.4 (4xCH); 85.0, 82.4, 81.5, 78.1, 74.8 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5'); 61.1, 61.1, 58.0 (3xOCH<sub>3</sub>); 20.9 (C(O)CH<sub>3</sub>); 17.9 (C-6'). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 363 (100) [M<sup>+</sup>], 321 (89) [M<sup>+</sup>-Ac], 189 (42) [M<sup>+</sup>-Aglykon]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>INO<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]) 363.16764, gefunden 363.16722.

### 1-(2',3',4'-Tri-O-methyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (43)



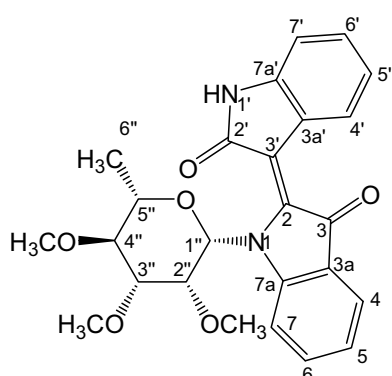
Bei der Reaktion von Derivat **39** zu Verbindung **42** gemäß **AAV 5** wird **43** als ein weißer kristalliner Feststoff (142 mg, 19 %) als Nebenprodukt isoliert. Mp 141 – 142°C (Heptan/ EtOAc);  $[\alpha]_D +56.38$  (*c* 1.05, *T* 21.6°C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.20 (Heptan/ EtOAc 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.61$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar); 7.18 (m, 2H, Ar); 6.99 (dt,  $^4J = 0.9$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, Ar); 5.53 (d,  $^3J_{1',2'} = 1.2$  Hz, 1H, H-1'); 3.78 (dd,  $^3J_{1',2'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 3.0$  Hz, 1H, H-2'); 3.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>);

## 6 Experimenteller Teil

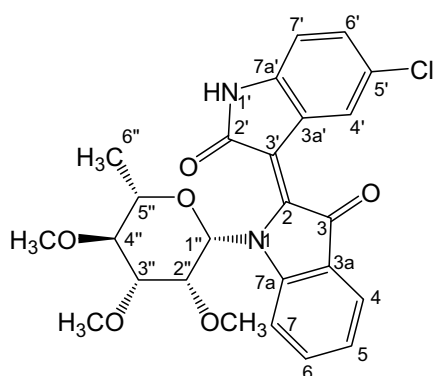
3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.43-3.33 (m, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 3.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 6.1 Hz, 2H, H-3', H-5'); 3.24 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.22 (t, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 9.3 Hz, 1H, H-4'); 1.36 (d, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 6.1 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174.6 (C-2); 143.0 (C<sub>qu</sub>); 127.5 (CH); 123.7 (C<sub>qu</sub>); 123.5, 122.2, 114.7 (3s, 3CH); 84.2 (C-3'); 81.4, 81.3 (C-1', C-4'); 79.0 (C-2'); 74.9 (C-5'); 61.2, 61.0, 57.9 (3s, 3xOCH<sub>3</sub>); 35.8 (C-3); 17.9 (C-6''). **MS (EI, 70eV): m/z (%)** = 321 (6) [M<sup>+</sup>], 176 (30), 88 (100). **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> (321.37): C, 63.54; H, 7.21; N, 4.36, gefunden: C, 63.31; H, 7.34; N, 4.15.

### *N*-(2'',3'',4''-Tri-*O*-methyl-β-*L*-rhamnopyranosyl)indirubin (48)

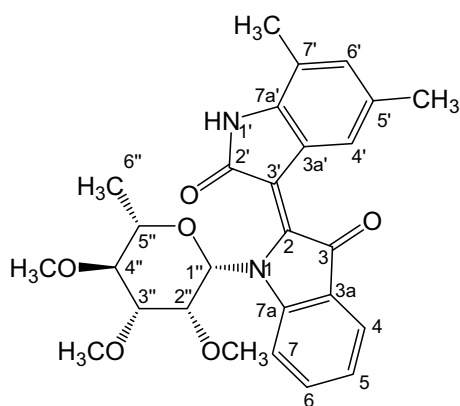


Gemäß **AAV 6** wird das *N*-glykosidierte Indoxyl-3-acetat **42** (200 mg, 0.55 mmol) in 5 mL Dioxan und Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (208 mg, 1.65 mmol) in 5 mL Wasser umgesetzt. Nach anschließender Zugabe von Isatin (**1**) (97 mg, 0.66 mmol) und Reinigung mittels Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc 6:1→2:1) and präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc 1:2→1:4) wird **48** als violetter Feststoff (90 mg, 36 %) isoliert.

Mp 82 – 84 °C; *R<sub>f</sub>* 0.14 (Heptan/EtOAc 1:2). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 8.79 ("d", <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-4'); 8.38 ("d", <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-7); 8.25 (s, 1H, NH); 7.60 (dd, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-4); 7.02 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-6); 6.96 ("dt", <sup>4</sup>J<sub>4',6'</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6',7'</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6''); 6.87 ("dt", <sup>4</sup>J<sub>5',7'</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-5'); 6.68 ("dt", <sup>4</sup>J<sub>5,7</sub> = 0.8, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7.4 Hz, 1H, H-5); 6.44 ("d", <sup>3</sup>J<sub>6',7'</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-7''); 5.43 (d, <sup>3</sup>J<sub>1'',2''</sub> = 0.8 Hz, 1H, H-1''); 5.25 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1'',2''</sub> = 0.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'',3''</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-2''); 3.58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.57 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2'',3''</sub> = 2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3'',4''</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-3''); 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.49 (t, <sup>3</sup>J<sub>3'',4''</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4'',5''</sub> = 9.0 Hz, 1H, H-4''); 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.29 (dq, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4'',5''</sub> = 9.0 Hz, 1H, H-5''); 1.28 (d, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 6.1 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 187.4 (C-3); 169.5, 152.4, 144.2, 140.3 (C-2, C-2', C-7a, C-7a'); 135.5 (C-6); 130.0 (C-6'); 127.0 (C-4'); 124.0 (C-4); 123.6, 122.7 (C-3a, C-3a'); 122.9 (C-5); 122.0 (C-5'); 119.8 (C-7); 112.1 (C-3'); 109.3 (C-7'); 89.9 (C-1''); 85.8 (C-3''); 82.0 (C-4''); 80.0 (C-2''); 75.3 (C-5''); 60.9, 60.7, 57.5 (3xOCH<sub>3</sub>); 18.2 (C-6''). **MS (EI, 70eV): m/z (%)** = 450 (4) [M<sup>+</sup>], 320 (17) [Indoxylzucker-H], 262 (26) [Indirubin], 189 (55) [M<sup>+</sup>-Indirubin], 147 (69) [Isatin]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]) 450.17854, gefunden 450.17891.

5'-Chlor-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-methyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin (49)

Gemäß AAV 6 wird das *N*-glykosidierte Indoxyl-3-acetat **42** (250 mg, 0.69 mmol) in 6 mL Dioxan und Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (261 mg, 2.07 mmol) in 6 mL Wasser umgesetzt. Nach anschließender Zugabe von 5-Chlorisatin (**45**) (150 mg, 0.83 mmol) und Reinigung mittels Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc, 6:1→2:1) and präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc, 1:2→1:4) wird **49** als violetter Feststoff (110 mg, 33 %) isoliert. Mp 118 – 120°C (Heptan/EtOAc); *R<sub>f</sub>* 0.17 (Heptan/EtOAc 1:2). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 8.80 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-4'); 8.34 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-7); 7.90 (s, 1H, NH); 7.54 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.19 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-6); 6.98 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 2.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-6'); 6.67 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 0.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-5); 6.17 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-7'); 5.40 (s, 1H, H-1''); 5.21 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-2''); 3.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.59 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-3''); 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.48 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-4''); 3.44 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.32 (dq, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-5''); 1.29 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.1 Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 187.2 (C-3); 168.9 (C-2'); 152.1 (C-7a); 144.7 (C-2); 138.4 (C-7a'); 135.7 (C-6); 129.2 (C-6'); 127.2 (C-5'); 126.6 (C-4'); 124.8 (C-3a); 124.2 (C-4); 123.2 (C-5); 122.4 (C-3a'); 119.8 (C-7); 110.4 (C-3'); 110.0 (C-7'); 89.7 (C-1''); 85.8 (C-3''); 82.1 (C-4''); 80.0 (C-2''); 75.5 (C-5''); 60.9, 60.7, 57.4 (3xOCH<sub>3</sub>); 18.8 (C-6''). **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) 507.12934, gefunden 507.12896.

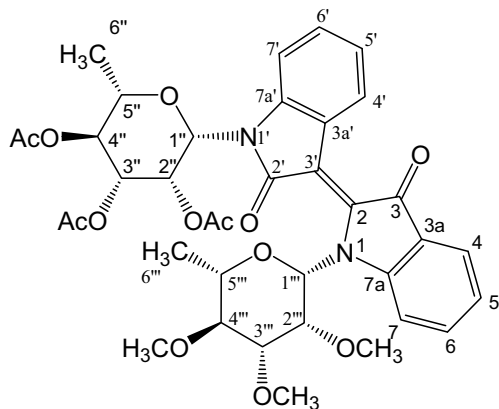
5',7'-Dimethyl-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-methyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin (50)

Gemäß AAV 6 wird *N*-glykosidiertes Indoxyl-3-acetat **42** (220 mg, 0.605 mmol) in 6 mL Dioxan und Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (229 mg, 1.815 mmol) in 6 mL Wasser umgesetzt. Nach anschließender Zugabe von 5,7-Dimethylisatin (**46**) (127 mg, 0.726 mmol) und Reinigung mittels Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc, 5:1 → 1:1) and präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc, 1:2 → 1:4) wird **50** als violetter Feststoff (113 mg, 39 %) isoliert. Mp 121 – 123 °C (Heptan/EtOAc); *R<sub>f</sub>* 0.22 (Heptan/EtOAc 1:2). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 8.61 (s, 1H, NH); 8.49 (s, 1H, H-4'); 8.43 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-7); 7.64 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.7 Hz, 1H,

## 6 Experimenteller Teil

H-4); 7.23 (ddd,  $^4J_{4,6} = 1.2$  Hz,  $^3J_{5,6} = 7.3$  Hz,  $^3J_{6,7} = 8.4$  Hz, 1H, H-6); 6.70 ("dt",  $^4J_{5,7} = 0.7$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.5$  Hz, 1H, H-5); 6.64 (s, 1H, H-6'); 5.46 (d,  $^3J_{1'',2''} = 0.7$  Hz, 1H, H-1''); 5.32 (br d,  $^3J_{2'',3''} = 2.1$  Hz, 1H, H-2''); 3.51, 3.47 (3s, 9H, 3xOCH<sub>3</sub>); 3.53-3.42 (m, 2H, H-3'', H-4''); 3.31-3.21 (m, 1H, H-5''); 2.22, 1.92 (2s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1.29 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 187.3$  (C-3); 170.1 (C-2'); 152.4 (C-7a); 144.3 (C-2); 137.0 (C-7a); 135.4 (C-6); 132.3 (C-6'); 130.9 (C-5'/C-7'); 125.0 (C-4'); 124.0 (C-4); 123.5, 122.9 (C-3a, C-3a'); 122.9 (C-5); 119.9 (C-7); 117.8 (C-5'/C-7'); 113.2 (C-3'); 90.1 (C-1''); 85.8, 82.1 (C-3'', C-4''); 79.8 (C-2''); 75.4 (C-5''); 60.8, 60.7, 57.7 (3s, 3xOCH<sub>3</sub>); 21.3 (CH<sub>3</sub>); 18.2 (C-6''); 16.3(CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 478 (14) [M<sup>+</sup>]; 320 (45) [Indoxyl-*N*-rhamnosid-H]; 290 (96) [AglykonH]; 189 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]) 478.20984, gefunden 478.21030.

### *N*'-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl-*N*-(2'',3'',4''-tri-*O*-methyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin (51)



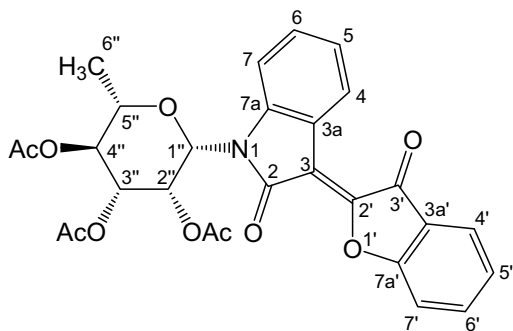
Gemäß AAV 6 wird *N*-glykosidiertes Indoxyl-3-acetat **42** (130 mg, 0.358 mmol) in 5 mL Dioxan und Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (135 mg, 1.074 mmol) in 5 mL Wasser umgesetzt. Nach anschließender Zugabe von Isatin-*N*-rhamnosid **7b** (180 mg, 0.429 mmol) und Reinigung mittels Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc, 6:1  $\rightarrow$  1:1) and präparativer Dünnschichtchromatographie (Heptan/EtOAc, 1:2  $\rightarrow$  1:4) wird **51** als violetter Feststoff (70 mg, 27 %) isoliert.

Mp 103 – 105 °C;  $R_f$  0.27 (Heptan/EtOAc 1:2). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 8.76$  (dd,  $^4J_{4',6'} = 1.0$  Hz,  $^3J_{3',4'} = ^3J_{4',5'} = 8.0$  Hz, 1H, H-4'); 8.46 (d,  $^3J_{6,7} = 8.5$  Hz, 1H, H-7); 7.62 (m,  $^3J = 7.7$  Hz, 2H, H-4, H-7'); 7.21 (ddd,  $^4J_{4,6} = 1.4$  Hz,  $^3J_{5,6} = 7.4$  Hz,  $^3J_{6,7} = 8.6$  Hz, 1H, H-6); 7.04 ("dt",  $^4J_{4',6'} = 1.4$  Hz,  $^3J_{5',6'} = ^3J_{6',7'} = 7.8$  Hz, 1H, H-6'); 6.84 ("dt",  $^4J_{5',7'} = 1.1$  Hz,  $^3J_{5',6'} = 7.8$  Hz, 1H, H-5'); 6.68 ("dt",  $^4J_{5,7} = 0.7$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.4$  Hz, 1H, H-5); 6.14 (dd,  $^3J_{1'',2''} = 1.3$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.5$  Hz, 1H, H-2''); 5.91 (d,  $^3J_{1'',2''} = 1.3$  Hz, 1H, H-1''); 5.63 ("d",  $^3J_{2'',3''} = 2.5$  Hz, 1H, H-2''); 5.51 (m,  $^3J_{4'',5''} = ^3J_{3'',4''} = 10.0$  Hz, 2H, H-4'', H-1'''); 5.30 (dd,  $^3J_{2'',3''} = 3.4$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.3$  Hz, 1H, H-3''); 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.77 (dd,  $^3J_{2'',3''} = 2.5$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 9.0$  Hz, 1H, H-3''); 3.61, 3.50 (2s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>); 2.62-3.51 (m,  $^3J_{5'',6''} = 5.4$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 9.0$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 10.2$  Hz, 2H, H-4'', H-5''); 3.13 (dq,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.7$  Hz, 1H, H-5''); 1.63, 1.60, 1.35 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.24 (d,  $^3J_{5'',6''} = 5.4$  Hz, 3H, H-6''); 1.15 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 187.7$  (C-3); 170.1, 169.6, 169.3 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.3 (C-2'); 152.6 (C-7a); 145.7 (C-2); 140.3 (C-7a'); 135.7 (C-6); 129.6 (C-6'); 125.9 (C-4'); 124.0

(C-4); 123.3 (C-3a'); 123.1 (C-5); 122.9 (C-3a); 122.1 (C-5'); 120.1 (C-7); 112.6 (C-7'); 111.2 (C-3'); 90.8 (C-1'''); 86.1 (C-3'''); 82.9 (C-1''); 82.0, 75.3 (C-4''', C-5'''); 79.0 (C-2'''); 74.2 (C-5''); 71.0 (C-3''); 70.3 (C-4''); 69.4 (C-2''); 60.7, 60.6, 57.8 (3s, 3xOCH<sub>3</sub>); 20.2, 20.2, 20.0 (3s, 3x C(O)CH<sub>3</sub>); 18.1 (C-6'''); 17.5 (C-6''). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 722 (4) [M<sup>+</sup>]; 534 (19) [M<sup>+</sup>-Zucker(''')]; 273 (24) [Zucker (''')]; 262 (19) [Indirubin]; 153 (48) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) 745.25791, gefunden 745.25822.

### 6.4.3 Heteroanaloge Indirubin-N'-glykoside

#### 3-[3'-Cumaranon-2'-(Z)-yliden]-1-(2'',3'',4'')-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (54)

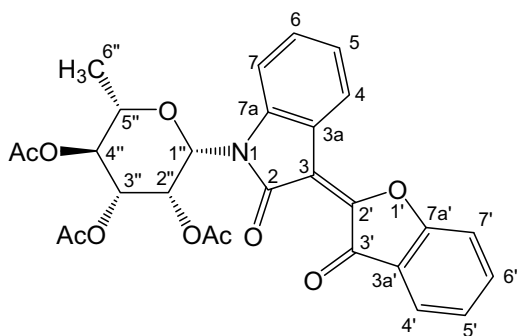


Gemäß AAV 7 wird ausgehend von *N*-(β-L-rhamnopyranosyl)isatin **7β** (500 mg, 1.19 mmol), 3-Cumaranon (**53**) (239 mg, 1.78 mmol) und Natriumacetat (390 mg, 4.76 mmol) und unter Rühren für 1.5 Stunden bei 80 °C werden Verbindung **54** (351 mg, 55%) und Verbindung **55** (262 mg, 41%) als blutrote Feststoffe isoliert. Mp

136 – 138 °C (Heptan/EtOAc); [α]<sub>D</sub> +157.77 (*c* 0.17; *T* 23.0 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> 0.43 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ = 9.44 ("dd", <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4); 7.67 ("d", <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.2 Hz, 1H, H-7); 7.39, 6.84 ("d", "ddd", <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 2H, H-4', H-7'); 7.10 ("dt", <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6); 6.93 ("dt", <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-5); 6.79, 6.52 ("d", "dt", <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 2H, H-5', H-6'); 6.10 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-1''); 6.04 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-2''); 5.47 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 9.9 Hz, 1H, H-4''); 5.33 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 10.2 Hz, 1H, H-3''); 3.12 (dq, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 9.6 Hz, 1H, H-5''); 1.69, 1.66, 1.48 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.16 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ = 185.9 (C-3'); 169.5, 169.5, 169.2 (3s, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 166.6, 165.0, 149.2, 142.3 (4s, 4xC<sub>qu</sub>); 137.2, 124.4 (2s, C-4', C-7'); 131.3 (C-6); 127.3 (C-4); 123.7, 113.3 (2s, C-5', C-6'); 122.6 (C-5); 121.3, 120.9 (2s, 2xC<sub>qu</sub>); 113.6 (C-7); 113.5 (C<sub>qu</sub>); 81.1 (C-1''); 73.9 (C-5''); 71.2 (C-3''); 70.9 (C-2''); 70.7 (C-4''); 20.3, 20.2, 20.2 (3s, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6''). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 535 (21) [M<sup>+</sup>]; 264 (38) [Aglykon+H]; 153 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub> ([M<sup>+</sup>]) 535.14730, gefunden 535.14873. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub> (535.50): C, 62.80; H, 4.71; N, 2.62, gefunden: C, 62.95; H, 5.08; N, 2.21.

## 6 Experimenteller Teil

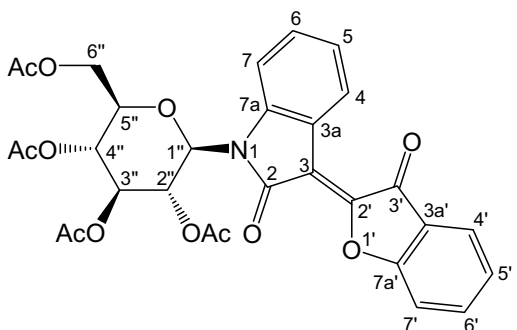
### 3-[3'-Cumaranon-2'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4'')-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**55**)



(siehe Derivat **54**). Mp 138 – 140°C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +120.04$  ( $c$  0.17;  $T$  23.2°C, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.32 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.01 ("dd",  $^4J_{4,6}$  = 1.0 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 7.7 Hz, 1H, H-4); 7.67 (d,  $^3J_{6,7}$  = 8.2 Hz, 1H, H-7); 7.43 ("dd",  $^4J_{4',6'}$  = 1.0 Hz,  $^3J_{4',5'}$  = 7.6 Hz, 1H, H-4'); 7.10 ("dt",  $^4J_{4,6}$  = 1.1 Hz,  $^3J_{5,6}$  =  $^3J_{6,7}$  = 7.8 Hz, 1H, H-6); 6.96 ("dt",  $^4J_{5,7}$  = 1.4 Hz,

$^3J_{4,5}$  =  $^3J_{5,6}$  = 7.8 Hz, 1H, H-5); 6.91 ("dt",  $^4J_{4',6'}$  = 0.9 Hz,  $^3J_{5',6'}$  =  $^3J_{6',7'}$  = 7.6 Hz, 1H, H-6'); 6.65 (d,  $^3J_{6',7'}$  = 8.2 Hz, 1H, H-7'); 6.61 (t,  $^3J_{4',5'}$  =  $^3J_{5',6'}$  = 7.5 Hz, 1H, H-5'); 6.25 (d,  $^3J_{1'',2''}$  = 1.6 Hz, 1H, H-1''); 6.05 (br s, 1H, H-2''); 5.52 - 5.50 (m, 2H, H-3'', H-4''); 3.46 (dq,  $^3J_{4'',5''}$  = 10.3 Hz,  $^3J_{5'',6''}$  = 6.2 Hz, 1H, H-5''); 1.73, 1.71, 1.52 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.25 (d,  $^3J_{5'',6''}$  = 6.2 Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 180.1 (C-3'); 169.7, 169.5, 169.3 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 164.8, 163.0, 150.6, 143.3 (4xC<sub>qu</sub>); 136.1 (C-5); 130.7 (C-6); 127.3 (C-4); 124.9, 124.1, 122.1 (3xCH); 122.1, 121.6, 114.0 (3xC<sub>qu</sub>); 113.8 (C-7); 112.3 (CH); 81.1 (C-1''); 73.8 (C-5''); 71.3 (C-2''); 71.2 (C-3''); 70.9 (C-4''); 20.4, 20.3, 20.3 (3s, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 535 (44) [M<sup>+</sup>]; 273 (75); 265 (20); 264 (69) [Aglykon+H]; 263 (48); 213 (18); 153 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>10</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 536.15512, gefunden 536.15470. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub> (535.50): C, 62.80; H, 4.71; N, 2.62, gefunden: C, 62.37; H, 4.94; N, 2.37.

### 3-[3'-Cumaranon-2'-(*Z*)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)oxindol (**56**)

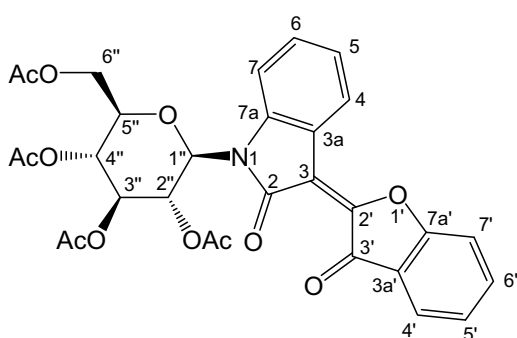


Gemäß **AAV 7** wird ausgehend von *N*-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)isatin **9** (230 mg, 0.49 mmol), 3-Cumaranon (**53**) (99 mg, 0.72 mmol) und Natriumacetat (158 mg, 1.92 mmol) und unter Rühren für 2 Stunden bei 80°C werden Verbindung **56** (140 mg, 45%) und Verbindung **57** (72 mg, 26%) als orangefarbene Feststoffe isoliert. Mp 120 – 122°C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.40 (Heptan/EtOAc 1:3).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 9.43 (dd,  $^4J_{4,6}$  = 1.0 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 7.7 Hz, 1H, H-4); 7.39 ("d",  $^3J$  = 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.07 ("dt",  $^4J$  = 1.3 Hz,  $^3J$  = 7.7 Hz, 1H, Ar); 6.94 ("dt",  $^4J$  = 1.2 Hz,  $^3J$  = 7.7 Hz, 1H, Ar); 6.85 - 6.82 (m, 3H, 3xAr); 6.47- 6.31 (m, 1H, Ar); 6.03 (d,  $^3J_{1'',2''}$  = 1.6 Hz, 1H, H-1''); 5.60 - 5.40 (m, 3H, H-2'', H-3'', H-4''); 4.17, 4.01 (2dd,  $^3J_{5'',6a''}$  = 2.1 Hz,

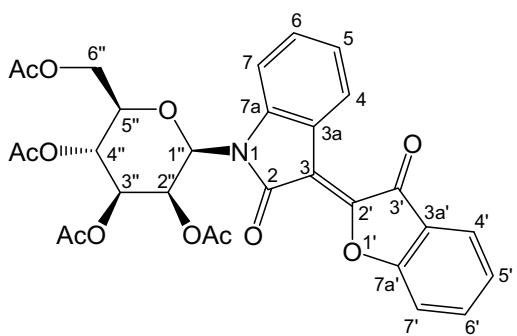
$^3J_{5'',6b''} = 4.1$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.5$  Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.13 (ddd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.1$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 4.1$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.8$  Hz, 1H, H-5''); 1.70, 1.68, 1.68, 1.55 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 185.7$  (C-3''); 169.9, 169.7, 169.2, 169.0 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 166.5, 165.7, 149.2, 140.9 (4xC<sub>qu</sub>); 137.2, 124.5 (2s, C-4', C-7'); 132.3 (C-6); 126.8 (C-4); 123.8, 113.2 (C-5', C-6'); 123.2 (C-5); 121.3, 120.6 (2xC<sub>qu</sub>); 113.6 (C-7); 113.2 (C<sub>qu</sub>); 79.8 (C-1''); 74.8, 74.2, 68.3, 68.1 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 61.4 (C-6''); 20.2, 20.1, 20.1, 19.8 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>12</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 594.16060, gefunden 594.16025.

**3-[3'-Cumaranon-2'-(E)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)oxindol (57)**



(siehe Derivat **56**). Mp 116 – 118°C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.38 (Heptan/ EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 8.04$  (dd,  $^4J_{4,6} = 1.0$  Hz,  $^3J_{4,5} = 7.7$  Hz, 1H, H-4); 7.46 - 7.43 (m, 1H, Ar); 7.09 (dt,  $^4J = 1.3$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Ar); 6.96 - 6.81 (m, 4H, 4xAr); 6.58 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Ar); 6.08 – 5.96 (m, 2H, H-1'', H-2''); 5.62 - 5.45 (m, 2H, H-3'', H-4''); 4.22, 3.99 (2dd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.1$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 4.1$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.5$  Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.14 (ddd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.1$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 4.0$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.8$  Hz, 1H, H-5''); 1.71, 1.70, 1.69, 1.58 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 180.1$  (C-3''); 169.8, 169.6, 169.3, 169.2 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 164.7, 163.4, 150.6, 141.9 (4xC<sub>qu</sub>); 136.1 (C-5'); 131.7 (C-6); 127.7 (C-4); 124.9, 124.2, 122.8 (3xAr); 122.1, 121.3, 112.4 (3xC<sub>qu</sub>); 112.3, 111.9 (2xAr); 79.9 (C-1''); 74.6, 74.2, 68.4, 68.2 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 61.4 (C-6''); 20.2, 20.1, 20.1, 19.9 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>12</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 594.16060, gefunden 594.16023.

**3-[3'-Cumaranon-2'-(Z)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (58)**

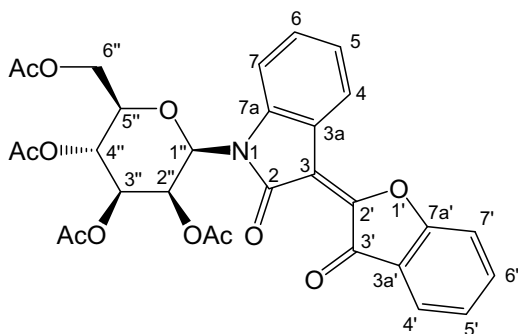


Gemäß **AAV 7** wird ausgehend von *N*-( $\beta$ -D-Mannopyranosyl)isatin **10** (500 mg, 1.19 mmol), 3-Cumaranon (**53**) (210 mg, 1.57 mmol) und Natriumacetat (343 mg, 4.18 mmol) und unter Rühren für 2 h bei 80°C werden Verbindung **58** (289 mg, 44%) und Verbindung **59** (244 mg, 37%) als orangefarbene Feststoffe isoliert. Mp 106 – 108°C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D +83.61$  ( $c$  0.20;  $T$  22.6°C, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.36 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 9.40$  (dd,  $^4J_{4,6} = 1.0$  Hz,  $^3J_{4,5} = 7.9$  Hz, 1H, H-4); 7.73 (d,

## 6 Experimenteller Teil

$^3J_{6,7} = 8.2$  Hz, 1H, H-7); 7.39 ("d",  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, Ar); 7.09 (dd,  $^4J_{4,6} = 1.2$  Hz,  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.89$  Hz, 1H, H-6); 6.93 (dt,  $^4J = 1.0$  Hz,  $^3J_6 = 7.8$  Hz, 2H, Ar); 6.88 – 6.86 (m, 2H, Ar); 6.56 – 6.50 (m, 1H, Ar); 6.22 (d,  $^3J_{1'',2''} = 1.6$  Hz, 1H, H-1''); 6.04 (dd,  $^3J_{1'',2''} = 1.6$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.5$  Hz, 1H, H-2''); 5.74 (t,  $^3J_{3'',4''} = ^3J_{4'',5''} = 10.1$  Hz, 1H, H-4''); 5.48 (dd,  $^3J_{2'',3''} = 3.5$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.1$  Hz, 1H, H-3''); 4.40, 4.17 (2dd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.1$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 4.9$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.4$  Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.41 (ddd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.1$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 4.9$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 10.1$  Hz, 1H, H-5''); 1.75, 1.70, 1.69, 1.45 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 185.9$  (C-3'); 170.0, 169.6, 169.5, 169.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 166.5, 165.1, 149.3, 142.2 (4xC<sub>qu</sub>); 137.4, 124.4 (C-4', C-7'); 131.2 (C-6); 127.2 (C-4); 123.8, 113.4 (2s, C-5', C-6'); 122.7 (C-5); 121.3, 120.9 (2xC<sub>qu</sub>); 113.7 (C-7); 113.4 (C<sub>qu</sub>); 81.2 (C-1''); 75.6 (C-5''); 71.1 (C-3''); 70.8 (C-2''); 65.8 (C-4''); 62.3 (C-6''); 20.3, 20.2, 20.2, 20.2 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>12</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 594.16060, gefunden 594.16161. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub> (593.53): C, 60.71; H, 4.59; N, 2.36, gefunden: C, 61.12; H, 4.89; N, 2.08.

### 3-[3'-Cumaranon-2'-(E)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (59)

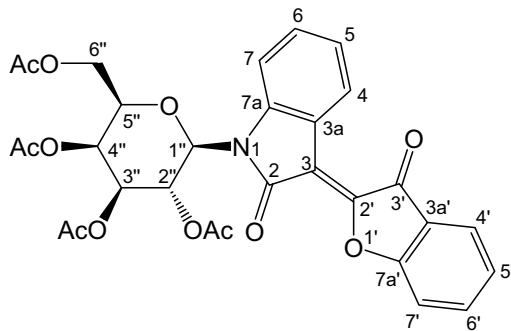


(siehe Derivat **58**). Mp 134 – 136°C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D - 152.44$  (*c* 0.15; *T* 22.8°C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.29 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 8.03$  ("dd",  $^4J_{4,6} = 0.9$  Hz,  $^3J_{4,5} = 7.7$  Hz, 1H, H-4); 7.77 (d,  $^3J_{6,7} = 8.2$  Hz, 1H, H-7); 7.48 ("d",  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, Ar); 7.10 (dd,  $^4J_{4,6} = 1.2$  Hz,  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 8.2$  Hz, 1H, H-6); 6.95 - 6.88 (m, 2H, H-5, Ar); 6.60 ("dt",  $^4J =$

0.9 Hz,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H, Ar); 6.38 (d,  $^3J_{1'',2''} = 1.5$  Hz, 1H, H-1''); 6.07 ("dd",  $^3J_{1'',2''} = 1.5$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.4$  Hz, 1H, H-2''); 5.77 (t,  $^3J_{3'',4''} = 10.2$  Hz, 1H, H-4''); 5.60 (dd,  $^3J_{2'',3''} = 3.4$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.2$  Hz, 1H, H-3''); 4.54, 4.26 (2dd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.0$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 4.5$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.4$  Hz, 2H, H-6a'', H-6b''), 3.74 (ddd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.0$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 4.5$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 10.0$  Hz, 1H, H-5''); 1.79, 1.71, 1.69, 1.48 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 180.2$  (C-3'); 170.0, 169.6, 169.3, 169.2 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 164.8, 163.0, 150.7, 143.4 (4xC<sub>qu</sub>); 136.1 (C-5); 130.6 (C-6); 127.2 (C-4); 124.9, 124.1, 122.1 (3s, 3xCH); 122.1, 121.7, 114.0 (3s, 3xC<sub>qu</sub>); 113.8 (C-7); 112.3 (CH); 81.4 (C-1''); 75.5 (C-5''); 71.2 (C-2''), 71.0 (C-3''); 66.1 (C-4''); 62.4 (C-6''); 20.4, 20.3, 20.2, 20.2 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>12</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 594.16060, gefunden 594.16052. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub> (593.53): C, 60.71; H, 4.59; N, 2.36, gefunden: C, 60.37; H, 4.75; N, 2.17.



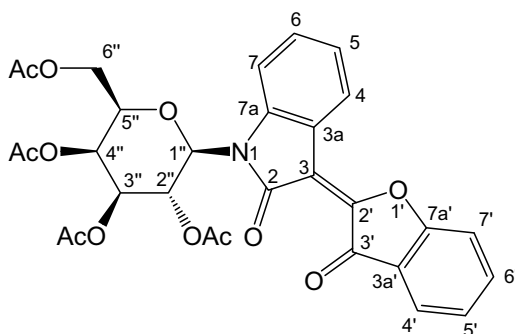
**3-[3'-Cumaranon-2'-(*Z*)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)oxindol  
(60)**



Gemäß **AAV 7** wird ausgehend von *N*-(β-D-Galactopyranosyl)isatin **11** (233 mg, 0.49 mmol), einem Äquivalent 3-Cumaranon (**53**) (65 mg, 0.49 mmol) und Natriumacetat (158 mg, 1.94 mmol) und unter Rühren für 45 min bei 80 °C wurden Verbindung **60** (153 mg, 52%) und Verbindung **61** (107 mg, 37%) als orange Feststoffe isoliert, wobei die präparative DC mit

folgenden Laufsystemen durchgeführt wurde: Laufsystem A: Heptan/EtOAc 1:1; Laufsystem B: Heptan/EtOAc 1:6. Mp 124 – 126°C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.49 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 9.48 (dd,  $^4J_{4,6}$  = 0.9 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 8.0 Hz, 1H, H-4); 7.65 (d,  $^3J_{6,7}$  = 7.6 Hz, 1H, H-7); 7.41 (dt,  $^4J_{4',6'}$  = 0.9 Hz,  $^3J_{4',5'}$  = 7.6 Hz, 1H, H-4'); 7.24 (dt,  $^4J_{4,6}$  = 1.2 Hz,  $^3J_{5,6}$  =  $^3J_{6,7}$  = 7.9 Hz, 1H, H-6); 7.01 (dt,  $^4J_{5,7}$  = 1.0 Hz,  $^3J_{5,6}$  = 7.7 Hz, 1H, H-5); 6.87 – 6.84 (m, 2H, H-6', H-7'); 6.56 – 6.51 (m, 1H, H-5'); 6.25–6.05 (m, 2H, H-1'', H-2''); 5.55 (dd,  $^4J$  = 0.7 Hz,  $^3J_{3'',4''}$  = 3.3 Hz, 1H, H-4''); 5.35 (dd,  $^3J_{3'',4''}$  = 3.3 Hz,  $^3J_{2'',3''}$  = 9.9 Hz, 1H, H-3''); 4.13, 3.95 (2dd,  $^3J_{5'',6a''}$  = 6.4 Hz,  $^3J_{5'',6b''}$  = 6.7 Hz,  $^2J_{6a'',6b''}$  = 11.4 Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.42 (t,  $^3J_{5'',6a''}$  =  $^3J_{5'',6b''}$  = 6.5 Hz, 1H, H-5''); 1.74, 1.69, 1.60, 1.56 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 185.9 (C-3'); 169.7, 169.6, 169.5, 169.1 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 166.7, 165.8, 149.4, 141.5 (4xC<sub>qu</sub>); 137.2, 113.3 (2s, C-6', C-7'); 132.1 (C-6); 127.8 (C-4); 124.6 (C-4'); 123.8 (C-5'); 123.3 (C-5); 121.3, 120.8, 113.9 (3xC<sub>qu</sub>); 111.6 (C-7); 79.9 (C-1''); 73.1 (C-5''); 72.0 (C-3''); 67.6 (C-2''); 65.9 (C-4''); 61.3 (C-6''); 20.2, 20.0, 20.0, 19.9 (4s, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV)**:  $m/z$  (%) = 593 (30) [M<sup>+</sup>]; 331 (60); 265 (15); 264 (38) [Aglykon+H]; 263 (24); 169 (85) [M<sup>+</sup>-Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]; 127 (15), 43 (100). **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 594.16060, gefunden 594.15997. **CH-Analyse**: berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub> (593.53): C, 60.71; H, 4.59; N, 2.36, gefunden: C, 60.76; H, 4.89; N, 2.23.

**3-[3'-Cumaranon-2'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)oxindol  
(61)**

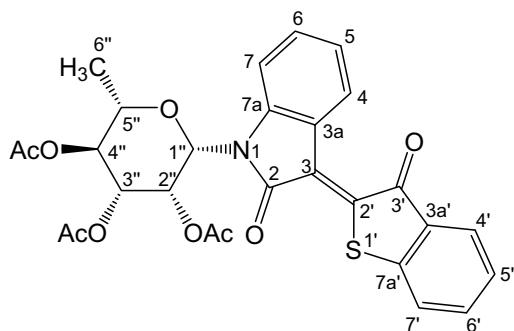


(siehe Derivat **60**). Mp 135 – 137°C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.43 (Heptan/ EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 8.09 (dd,  $^4J_{4,6}$  = 1.0 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 7.8 Hz, 1H, H-4); 7.76 (d,  $^3J_{7,8}$  = 7.9 Hz, 1H, H-7); 7.47 ("dq",  $^4J_{4',6'}$  = 0.7 Hz,  $^3J_{4',5'}$  = 7.6 Hz, 1H, H-4'); 7.29 (dt,

## 6 Experimenteller Teil

$^4J_{4,6} = 1.2$  Hz,  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.8$  Hz, 1H, H-6); 7.03 (dt,  $^4J_{5,7} = 0.9$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.9$  Hz, 1H, H-5); 6.62 – 6.55 (m, 2H, H-6', H-7'); 6.40 (d,  $^3J_{1'',2''} = 9.3$  Hz, 1H, H-1''); 6.26 (t,  $^3J_{1'',2''} = ^3J_{2'',3''} = 9.7$  Hz, 1H, H-2''); 5.86 (d,  $^3J_{3'',4''} = 3.3$  Hz, 1H, H-4''); 5.71 (dd,  $^3J_{2'',3''} = 10.1$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 3.3$  Hz, 1H, H-3''); 4.38 - 4.30, 4.22 - 4.13 (2m, 3H, H-5'', H-6a'', H-6b''); 1.76, 1.71, 1.70, 1.60 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 180.3$  (C-3'); 169.9, 169.7, 169.5, 169.3 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 164.8, 163.6, 150.7, 142.6 (4xC<sub>qu</sub>); 136.2 (C-5'); 131.5 (C-6); 127.8 (C-4); 125.0 (C-4'); 124.2, 112.4 (2s, C-6', C-7'); 122.8 (C-5); 122.1, 121.5, 114.5 (3xC<sub>qu</sub>); 112.0 (C-7); 80.0 (C-1''); 73.1 (C-5''); 71.8 (C-3''); 68.4 (C-4''); 66.2 (C-2''); 61.8 (C-6''); 20.2, 20.2, 20.1, 20.0 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 593 (20) [M<sup>+</sup>]; 331 (46); 265 (12); 264 (24) [Aglykon+H]; 263 (16); 169 (609) [M<sup>+</sup>-Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]; 127 (14); 121 (11); 109 (31); 43 (100). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 594.16060, gefunden 594.16053. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub> (593.53): C, 60.71; H, 4.59; N, 2.36, gefunden: C, 60.84; H, 4.78; N, 2.24.

### 3-[3'-Oxo-benzo[*b*]thiophen-2'-(*Z*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)-oxindol (65)

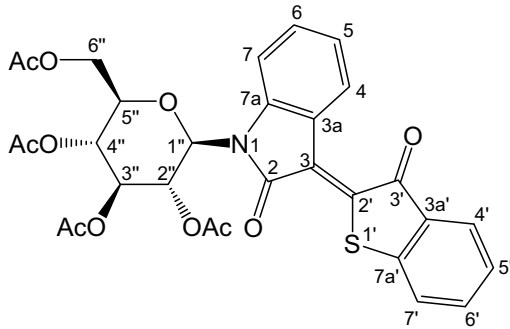


Gemäß **AAV 7** wird *N*-( $\beta$ -L-Rhamnopyranosyl)isatin **7 $\beta$**  (500 mg, 1.19 mmol), 2,3-Dihydrobenzo[*b*]thiophen-3-on (**64**) (268 mg, 1.78 mmol) und Natriumacetat (390 mg, 4.76 mmol) für 1 h bei 80 °C gerührt. Verbindung **65** (588 mg, 90%) wird als blutroter Feststoff isoliert. Mp 116 – 118 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +126.96$  (*c* 0.20; *T* 21.5°C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.41 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR**

**(300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 9.56$  (d,  $^3J_{4,5} = 7.7$  Hz, 1H, H-4); 7.67 ("d",  $^3J = 7.8$  Hz, 2H, H-7, H-4'); 7.11 (t,  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.7$  Hz, 1H, H-6); 6.96 (t,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.6$  Hz, 1H, H-5); 6.89 (t,  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.7$  Hz, 1H, H-6'); 6.80 (d,  $^3J_{6,7} = 7.7$  Hz, 1H, H-7'); 6.69 (t,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.7$  Hz, 1H, H-5'); 6.02 - 6.00 (m, 2H, H-1'', H-2''); 5.48 ("t",  $^3J_{3'',4''} = ^3J_{4'',5''} = 9.7$  Hz, 1H, H-4''); 5.36 ("dd",  $^3J_{3'',4''} = 10.2$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.6$  Hz, 1H, H-3''); 3.24 - 3.14 (m, 1H, H-5''); 1.71, 1.67, 1.47 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = 190.0$  (C-3'); 169.5, 169.4, 169.3 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.8, 147.6, 142.5, 141.2 (4xC<sub>qu</sub>); 135.5 (C-6'); 131.4 (C-6); 129.8 (C<sub>qu</sub>); 128.3 (C-4); 126.7, 113.7 (C-4', C-7); 126.0 (C<sub>qu</sub>); 125.6 (C-5'); 123.9 (C-7'); 122.9 (C-5); 122.0 (C<sub>qu</sub>); 81.4 (C-1''); 74.0 (C-5''); 71.2 (C-3''); 70.9 (C-2''); 70.6 (C-4''); 20.3, 20.1, 20.2 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6''). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 551 (36) [M<sup>+</sup>]; 281 (14); 280 (34); 279 (47) [Aglykon+H]; 273 (35); 213 (17); 171 (25); 153 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-

2HOAc]; 111 (75); 83 (21). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $C_{28}H_{25}NO_9S$  ( $[M+H]^+$ ) 552.13228, gefunden 552.13253.

### 3-[3'-Oxo-benzo[*b*]thiophen-2'-(*Z*)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)oxindol (66)



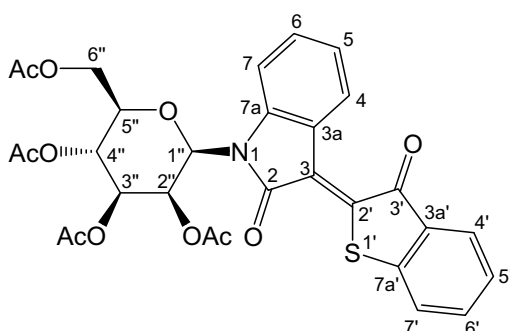
Gemäß **AAV 7** wird *N*-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)isatin **9** (200 mg, 0.42 mmol), 2,3-Dihydrobenzo[*b*]thiophen-3-on (**64**) (94 mg, 0.63 mmol) und Natriumacetat (137 mg, 1.67 mmol) für 1 h bei 80 °C gerührt. Derivat **66** (184 mg, 72%) wird als aubergine-roter Feststoff isoliert. Mp 152–154°C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.48 (Heptan/EtOAc 1:3).

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $C_6D_6$ )**:  $\delta$  = 9.55 (d,  $^3J_{4,5} = 7.8$  Hz, 1H, H-4); 7.67 (d,  $^3J_{4',5'} = 7.8$  Hz, 1H, H-4'); 7.20 (d,  $^3J_{6,7} = 7.9$  Hz, 1H, H-7); 7.08 ("t",  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.6$  Hz, 1H, H-6); 6.97 ("t",  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.6$  Hz, 1H, H-5); 6.90–6.83 (m, 2H, H-6', H-7'); 6.68 ("dt",  $^4J_{5,7} = 1.5$  Hz,  $^3J_{4',5'} = ^3J_{5',6'} = 7.0$  Hz, 1H, H-5'); 5.99 (br s, 2H, H-1'', H-2''); 5.59–5.54 (m, 1H, H-3''); 5.46 (t,  $^3J_{3'',4''} = ^3J_{4'',5''} = 9.6$  Hz, 1H, H-4''); 4.18, 4.01 (2dd,  $^3J_{5'',6a''} = 1.9$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 4.2$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.6$  Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.19 (ddd,  $^3J_{5'',6a''} = 1.9$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 4.2$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 10.1$  Hz, 1H, H-5''); 1.69 (br s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.52 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>).

**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $C_6D_6$ )**:  $\delta$  = 189.9 (C-3'); 169.9, 169.7, 169.2, 168.9 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 168.5, 147.3, 141.2, 141.0 (4xC<sub>qu</sub>); 135.5, 123.8 (2s, C-6', C-7'); 132.4 (C-6); 129.8 (C<sub>qu</sub>); 128.7 (C-4); 126.8 (C-4'); 126.2 (C<sub>qu</sub>); 125.8 (C-5'); 123.5 (C-5); 122.8 (C<sub>qu</sub>); 111.8 (C-7); 80.4 (C-1''); 74.9 (C-5''); 74.0 (C-3''); 68.3 (C-2''); 68.1 (C-4''); 61.5 (C-6''); 20.2, 20.1, 20.1, 19.8 (4xC(O)CH<sub>3</sub>).

**MS (EI, 70eV)**:  $m/z$  (%) = 610 (12); 609 (32) [ $M^+$ ]; 331 (15); 281 (13); 280 (27); 279 (30) [Aglykon+H]; 237 (13); 169 (100) [ $M^+$ -Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]; 109 (49). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $C_{30}H_{27}NO_{11}S$  ( $[M+H]^+$ ) 610.13776, gefunden 610.13687. **CH-Analyse**: berechnet für  $C_{30}H_{27}NO_{11}S$  (609.60): C, 59.11; H, 4.46; N, 2.30; S, 5.26, gefunden: C, 58.84; H, 4.25; N, 2.04; S, 5.20.

### 3-[3'-Oxo-benzo[*b*]thiophen-2'-(*Z*)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (67)

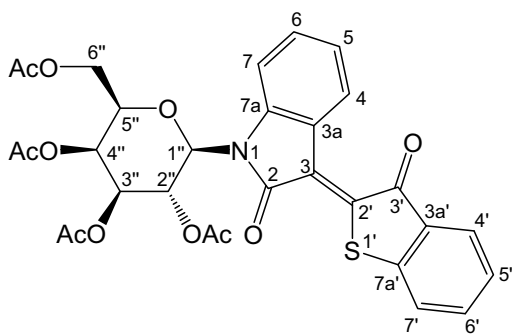


Gemäß **AAV 7** wird *N*-( $\beta$ -D-Mannopyranosyl)isatin **10** (300 mg, 0.63 mmol), 2,3-Dihydrobenzo[*b*]thiophen-3-on (**64**) (123 mg, 0.82 mmol) und Natriumacetat (206 mg, 2.51 mmol) für 1 h bei 80 °C gerührt. Verbindung **67** (361

## 6 Experimenteller Teil

mg, 95%) wird als roter Feststoff isoliert. Mp 114 – 116°C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D + 82.21$  ( $c$  0.17,  $T$  21.5°C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.43 (Heptan/EtOAc 1:3).  **$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 9.55$  (d,  $^3J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-4); 7.69 ("t",  $^3J = 6.5$  Hz, 2H, H-7, H-4'); 7.11 (t,  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 8.0$  Hz, 1H, H-6); 6.95 (t,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.8$  Hz, 1H, H-5); 6.89 ("t",  $^3J_{5',6'} = ^3J_{6',7'} = 7.4$  Hz, 1H, H-6'); 6.82 (d,  $^3J_{6',7'} = 7.9$  Hz, 1H, H-7'); 6.69 (t,  $^3J_{4',5'} = ^3J_{5',6'} = 7.4$  Hz, 1H, H-5'); 6.00 (br s, 1H, H-1''); 5.98 – 5.96 (m, 1H, H-2''); 5.68 (t,  $^3J_{3'',4''} = ^3J_{4'',5''} = 10.1$  Hz, 1H, H-4''); 5.38 (dd,  $^3J_{3'',4''} = 10.2$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.5$  Hz, 1H, H-3''); 4.36, 4.14 (2dd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.5$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 5.1$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.5$  Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.31 - 3.25 (m, 1H, H-5''); 1.75, 1.69, 1.68, 1.44 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 190.0$  (C-3'); 169.9, 169.4, 169.3, 169.3 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.7, 147.6, 142.3, 141.2 (4xC<sub>qu</sub>); 135.5 (C-6'); 131.3 (C-6); 129.8 (C<sub>qu</sub>); 128.3 (C-4); 126.8, 113.7 (C-4', C-7); 126.0 (C<sub>qu</sub>); 125.7 (C-5'); 123.9 (C-7'); 123.0 (C-5); 122.1 (C<sub>qu</sub>); 81.5 (C-1''); 75.8 (C-5''); 71.1 (C-3''); 70.5 (C-2''); 65.6 (C-4''); 62.1 (C-6''); 20.3, 20.2, 20.1, 20.1 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 609 (34) [ $\text{M}^+$ ]; 280 (23); 279 (35) [Aglykon+H]; 169 (100) [ $\text{M}^+$ -Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]; 109 (38). **HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}\text{S}$  ( $[\text{M}^+]$ ) 609.128717, gefunden 609.12993. **CH-Analyse:** berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}\text{S}$  (609.60): C, 59.11; H, 4.46; N, 2.30; S, 5.26, gefunden: C, 59.34; H, 4.78; N, 2.25; S, 4.71.

### 3-[3'-Oxo-benzo[*b*]thiophen-2'-(*Z*)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)oxindol (68)

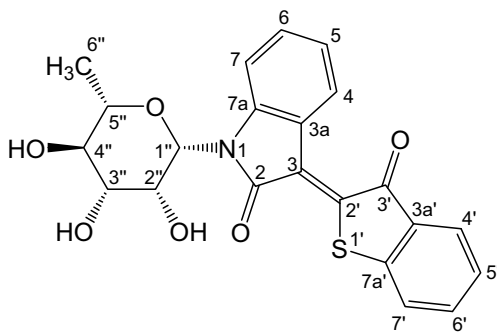


Analog **AAV 7** wird *N*-( $\beta$ -D-Galactopyranosyl)isatin **11** (300 mg, 0.63 mmol), 2,3-Dihydrobenzo[*b*]thiophen-3-on (**64**) (123 mg, 0.82 mmol) und Natriumacetat (206 mg, 2.51 mmol) für 1 h bei 80 °C gerührt. Verbindung **68** (354 mg, 93%) wird als aubergine-roter Feststoff isoliert. Mp 120 – 122°C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D + 84.25$  ( $c$  0.18,

$T$  21.6°C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.44 (Heptan/EtOAc 1:3).  **$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 9.62$  ("dd",  $^4J_{4,6} = 0.9$  Hz,  $^3J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-4); 7.69 ("t",  $^3J = 7.7$  Hz, 2H, H-7, H-4'); 7.23 ("dt",  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.8$  Hz, 1H, H-6); 7.03 ("dt",  $^4J_{5,7} = 0.9$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.9$  Hz, 1H, H-5); 6.89 - 6.86 (m, 2H, H-6', H-7'); 6.71 - 6.66 (m, 1H, H-5'); 6.19 (t,  $^3J_{1'',2''} = 9.6$  Hz, 1H, H-2''); 6.00 (d,  $^3J_{1'',2''} = 9.5$  Hz, 1H, H-1''); 5.55 (d,  $^3J_{3'',4''} = 3.3$  Hz, 1H, H-4''); 5.34 (dd,  $^3J_{3'',4''} = 3.3$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 10.2$  Hz, 1H, H-3''); 4.12, 3.97 (2dd,  $^3J_{5'',6b''} = 6.4$  Hz,  $^3J_{5'',6a''} = 6.7$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 11.5$  Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.39 (t,  $^3J_{5'',6a''} = ^3J_{5'',6b''} = 6.6$  Hz, 1H, H-5''); 1.73, 1.68, 1.57, 1.57 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = 189.9$  (C-3'); 169.7, 169.5, 169.5, 169.0 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 168.5, 147.4, 141.6, 140.9 (4xC<sub>qu</sub>); 135.6, 123.9 (2s, C-6', C-7'); 132.1 (C-6); 129.9 (C<sub>qu</sub>); 128.9 (C-4); 126.9, 111.7 (C-4', C-7); 126.4 (C<sub>qu</sub>); 125.9 (C-5'); 123.5 (C-5);

122.0 (C<sub>qu</sub>); 80.6 (C-1''); 73.2 (C-5''); 71.8 (C-3''); 67.5 (C-4''); 66.0 (C-2''); 61.3 (C-6''); 20.2, 20.0, 19.9, 19.8 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 609 (26) [M<sup>+</sup>]; 331 (34); 280 (23); 279 (35) [Aglykon+H]; 169 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]; 127 (14); 109 (34). **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>11</sub>S ([M<sup>+</sup>]) 609.130562, gefunden 609.129993.

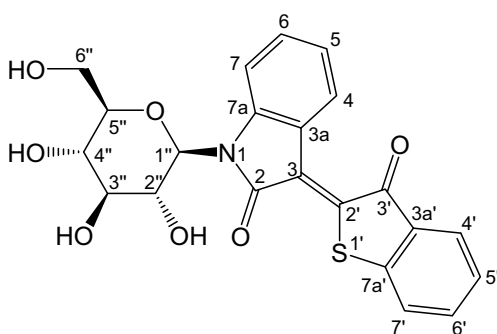
### 3-[3'-Oxo-benzo[b]thiophen-2'-(Z)-yliden]-1-(β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (69)



Gemäß **AAV 8** wird ausgehend von Verbindung **65** (100 mg, 0.18 mmol) in 5 mL absolutem Methanol und unter Zugabe von 0.6 mL einer 0.1 M NaOCH<sub>3</sub>-Lösung konnte Verbindung **69** nach 3 h als pinkroter Feststoff (60 mg, 78%) isoliert werden. Mp 339 – 340°C; R<sub>f</sub> 0.50 (CHCl<sub>3</sub>/EtOH 5:1). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 9.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4); 7.86 (d, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz,

1H, Ar); 7.77 - 7.72 (m, 2H, 2xAr); 7.68 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.43 - 7.36 (m, 2H, H-6, Ar); 7.08 (t, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-5'); 5.62 (br s, 1H, H-1''); 5.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>2'',OH</sub> = 4.8 Hz, 1H, OH<sub>(2'')</sub>); 4.99, 4.87 (2d, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2H, OH<sub>(3'')</sub>, OH<sub>(4'')</sub>); 3.86 ("t", <sup>3</sup>J<sub>1'',2''</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2'',3''</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-2''); 3.54 - 3.48, 3.44 – 3.35 (2m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''); 1.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 5.3 Hz, 1H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 189.9 (C-3'); 167.0, 146.7, 143.7, 139.2 (4xC<sub>qu</sub>); 136.7 (CH); 133.1 (C-6); 129.0 (C<sub>qu</sub>); 126.6, 126.6, 126.5 (3xCH); 126.5 (C-4); 124.7 (CH); 122.1 (C-5); 120.3 (C<sub>qu</sub>); 115.7 (CH); 82.8 (C-1''); 75.5, 73.1, 71.5 (C-3'', C-4'', C-5''); 72.1 (C-2''); 18.2 (C-6''). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 441 (14); 425 (1) [M<sup>+</sup>]; 280 (40); 279 (100) [Aglykon+H]; 278 (11); 251 (12); 237 (26); 236 (12); 132 (21). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S ([M+H]<sup>+</sup>) 426.10058, gefunden 426.10078.

### 3-[3'-Oxo-benzo[b]thiophen-2'-(Z)-yliden]-1-(β-D-glucopyranosyl)oxindol (70)



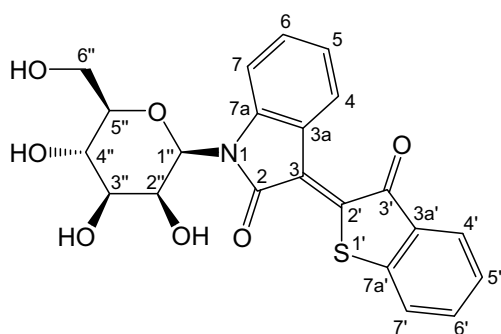
Gemäß **AAV 8** wird ausgehend von Verbindung **66** (84 mg, 0.14 mmol) in 4 mL absolutem Methanol und unter Zugabe von 0.5 mL einer 0.1 M NaOCH<sub>3</sub>-Lösung konnte Verbindung **70** nach 12 h als leuchtend roter Feststoff (46 mg, 75%) isoliert werden. Mp. 302 – 303°C (Heptan/EtOAc); R<sub>f</sub> 0.23 (CHCl<sub>3</sub>/EtOH 5:1). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 9.14 ("dd", <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 0.9 Hz,

<sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-4); 7.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-4'); 7.81 - 7.72 (m, 2H, H-6', H-7'); 7.49

## 6 Experimenteller Teil

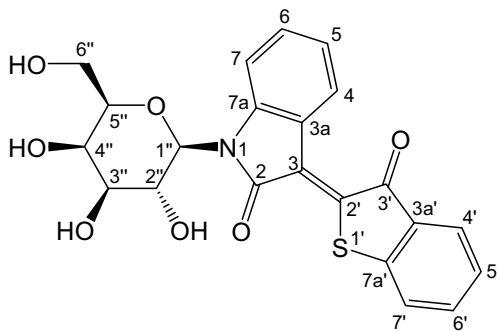
("dt",  $^4J_{4,6} = 1.0$  Hz,  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.8$  Hz, 1H, H-6); 7.42 ("dt",  $^4J_{5,7} = 1.4$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.2$  Hz, 1H, H-5); 7.32 (d,  $^3J_{6,7} = 8.0$  Hz, 1H, H-7); 7.19 ("dt",  $^4J_{5,7} = 0.9$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.8$  Hz, 1H, H-5'); 5.34 – 5.30 (m, 2H, H-1'', OH<sub>(2'')</sub>); 5.10, 4.14 (2d,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 2H, OH<sub>(3'')</sub>, OH<sub>(4'')</sub>); 4.60 (d,  $^3J_{6'',OH} = 5.7$  Hz, 1H, OH<sub>(6'')</sub>); 3.91 (br s, 1H, H-2''); 3.75, 3.56 – 3.46 (dd, m,  $^3J_{6'',OH} = 5.8$  Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.41 – 3.32 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**:  $\delta = 190.2$  (C-3'); 167.7, 145.8, 142.0, 139.4 (4xC<sub>qu</sub>); 136.8, 124.7 (2s, C-6', C-7'); 132.6 (C-6); 129.0 (C<sub>qu</sub>); 127.4 (C-4); 126.7 (C-4'); 126.6 (C<sub>qu</sub>); 126.5 (C-5'); 122.6 (C-5); 120.7 (C<sub>qu</sub>); 112.2 (C-7); 82.5 (C-1''); 80.2, 77.4, 70.0 (C-3'', C-4'', C-5''); 68.7 (C-2''); 61.2 (C-6''). **MS (EI, 70eV)**: m/z (%) = 441 (19) [M<sup>+</sup>]; 323 (13); 282 (14); 281 (54); 280 (40); 279 (100) [Aglykon+H]; 251 (11); 237 (28); 236 (14); 150 (15). **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>S ([M+Na]<sup>+</sup>) 464.07744, gefunden 464.07684.

### 3-[3'-Oxo-benzo[*b*]thiophen-2'-(*Z*)-yliden]-1-( $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (71)



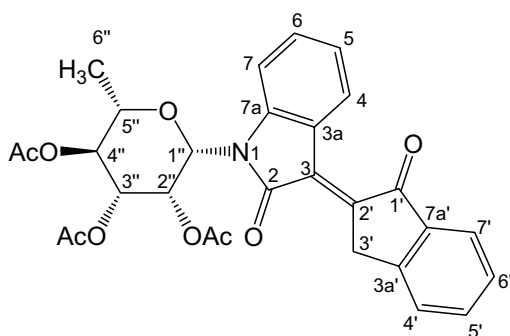
Gemäß **AAV 8** wird ausgehend von Verbindung **67** (144 mg, 0.23 mmol) in 4 mL absolutem Methanol und unter Zugabe von 0.6 mL einer 0.1 M NaOCH<sub>3</sub>-Lösung konnte Verbindung **71** nach 12 h als roter Feststoff (85 mg, 84%) isoliert werden. Mp 307 – 309°C; *R<sub>f</sub>* 0.21 (CHCl<sub>3</sub>/ EtOH 5:1). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**:  $\delta = 9.05$  (d,  $^3J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-4); 7.86 (d,  $^3J = 7.7$  Hz,

1H, Ar); 7.77 - 7.72 (m, 3H, 2xAr, H-7); 7.44 - 7.35 (m, 2H, Ar, H-6); 7.10 (t,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.8$  Hz, 1H, H-5); 5.63 (br s, 1H, H-1''); 5.13 (d,  $^3J_{2'',OH} = 4.9$  Hz, 1H, OH<sub>(2'')</sub>); 4.94, 4.89 (2d,  $^3J = 3.4$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 2H, 2xOH); 4.58 (t,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H, OH); 3.95 – 3.49 (m, 6H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6a'', H-6b''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**:  $\delta = 190.0$  (C-3'); 167.1, 146.7, 143.7, 139.1 (4xC<sub>qu</sub>); 136.7 (Ar); 132.1 (C-6); 129.0 (C<sub>qu</sub>); 126.7, 126.6 (2xAr); 126.5 (C<sub>qu</sub>); 126.4 (C-4); 124.7 (Ar); 122.1 (C-5); 120.3 (C<sub>qu</sub>); 116.1 (C-7); 82.8 (C-1''); 81.0 (C-5''); 73.4, 66.4 (C-3'', C-4''); 71.9 (C-2''); 61.3 (C-6''). **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>S ([M+H]<sup>+</sup>) 464.07744, gefunden 464.07688.

3-[3'-Oxo-benzo[*b*]thiophen-2'-(*Z*)-yliden]-1-(β-D-galactopyranosyl)oxindol (72)

Gemäß **AAV 8** wird ausgehend von Verbindung **68** (150 mg, 0.25 mmol) in 6 mL absolutem Methanol und unter Zugabe von 0.8 mL einer 0.1 M NaOCH<sub>3</sub>-Lösung konnte Verbindung **72** nach 12 h als roter Feststoff (60 mg, 56%) isoliert werden. Mp 287 – 288°C (Heptan/EtOAc); *R<sub>f</sub>* 0.21 (CHCl<sub>3</sub>/EtOH 5:1). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 9.13 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.2 Hz, 1H, H-4); 7.88 (d,

<sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1H, Ar); 7.81 – 7.75 (m, 2H, 2xAr); 7.53 – 7.39 (m, 3H, 3xAr); 7.18 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.0 Hz, 1H, H-5); 5.34 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 9.4 Hz, 1H, H-1''); 5.20 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',OH</sub> = 4.8 Hz, 1H, OH(2'')); 4.99, 4.67 (2d, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 2H, OH(3''), OH(6'')); 4.91 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',OH</sub> = 3.6 Hz, 1H, OH(4'')); 4.21-4.12 (m, 1H, H-2''); 3.81 ("t", <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 3.2 Hz, 1H, H-4''); 3.66 – 3.62, 3.57 – 3.50 (2m, 4H, H-3'', H-5'', H-6a'', H-6b''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 190.0 (C-3'); 167.5, 146.9, 142.2, 139.3 (4xC<sub>qu</sub>); 136.8, 132.4 (2xCH); 129.1 (C<sub>qu</sub>); 127.4 (C-4); 126.8 (CH); 126.7 (C<sub>qu</sub>); 126.7, 124.8 (2xCH); 122.6 (C-5); 122.7 (C<sub>qu</sub>); 112.6 (CH); 82.6 (C-1''); 78.0, 73.9 (C-3'', C-5''); 68.6 (C-4''); 66.2 (C-2''); 61.0 (C-6''). **MS (EI, 70eV)**: *m/z* (%) = 441 (16) [M<sup>+</sup>]; 279 (100) [Aglykon+H]; 237 (22); 236 (10); 132 (26). **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>S ([M+Na]<sup>+</sup>) 464.07744, gefunden 464.07685.

3-[1'-Indanon-2'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (75)

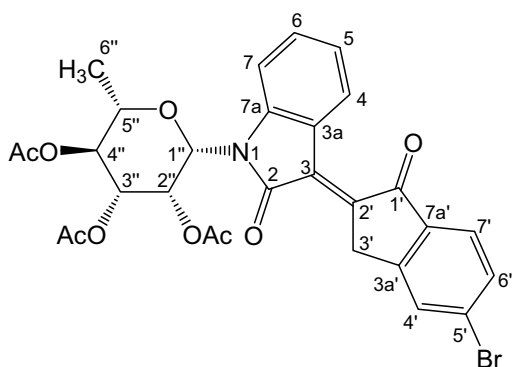
Analog **AAV 10A** wird Verbindung **7β** (1 g, 2.4 mmol) mit 1-Indanon (**73**) (0.32 g, 2.4 mmol) und Et<sub>3</sub>N (0.35 mL, 2.4 mmol) umgesetzt. Nach **AAV 11** wird das Rohprodukt mit DMAP (322 mg, 2.64 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.37 mL, 2.64 mmol) und MsCl (0.21 mL, 2.64 mmol) zur Reaktion gebracht. Derivat **75** wird als orange-farbender Feststoff erhalten (1.2 g, 94%).

Mp 145 – 147°C (Heptan/EtOAc); [α]<sub>D</sub> +128.54 (*c* 0.21, *T* 21.9 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.47 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 9.27 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-4); 7.86 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-7'); 7.64 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5',7'</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.4 Hz, 1H, H-5'); 7.58-7.52 (m, 2H, H-4', H-7'); 7.41 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.4 Hz, 1H, H-6'); 7.33 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-6); 7.09 (t, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-5); 5.96 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-1''); 5.59 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.2 Hz, 1H, H-2'');

## 6 Experimenteller Teil

5.32-5.18 (m,  $^3J_{2'',3''} = 3.2$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.2$  Hz, 2H, H-3'', H-4''); 4.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.77 (m,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz, 1H, H-5''); 2.09, 1.97, 1.83 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.36 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 195.0$  (C-1'); 170.0, 169.8, 169.8 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.7 (C-2); 149.9 (C-3a'); 143.5 (C-2'); 142.2 (C-7a); 138.3 (C-7a'); 135.5 (C-5'); 131.5 (C-6); 128.8 (C-3); 128.4 (C-4); 127.7 (C-6'); 126.2 (C-4'); 124.3 (C-7'); 122.9 (C-5); 121.4 (C-3a); 113.2 (C-7); 80.4 (C-1''); 74.1 (C-5''); 70.7, 70.4, 70.2 (C-2'', C-3'', C-4''); 34.2 (CH<sub>2</sub>); 20.8, 20.8, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 533 (13) [M<sup>+</sup>], 261 (26) [AglykonH], 153 (57) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub> ([M<sup>+</sup>]) 533.16803, gefunden 533.16810.

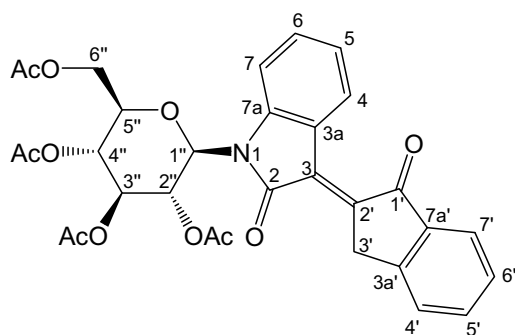
### 3-[5'-Brom-indan-1'-on-2'-(E)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-O-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (77)



Analog **AAV 10A** wird Verbindung **7 $\beta$**  (500 mg, 1.19 mmol) mit 5-Brom-1-Indanon (**76**) (252 mg, 1.19 mmol) und Et<sub>3</sub>N (0.17 mL, 1.19 mmol) umgesetzt. Nach **AAV 11** wird das Rohprodukt mit DMAP (161 mg, 1.31 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.18 mL, 1.31 mmol) und MsCl (0.10 mL, 1.31 mmol) zur Reaktion gebracht. Derivat **77** wird als ein orangeroter Feststoff erhalten (606 mg,

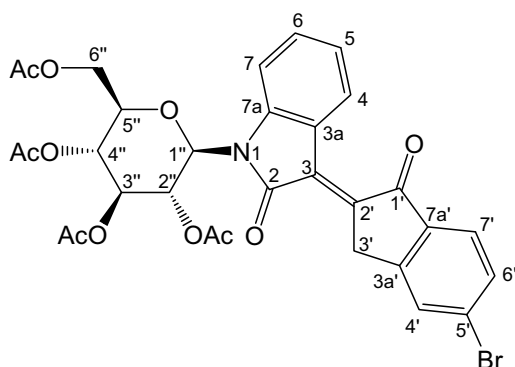
83 %). Mp 160 – 163 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +105.87$  ( $c$  0.18,  $T$  21.8 °C, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.53 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 9.22$  (dd,  $^4J_{4,6} = 1.1$  Hz,  $^3J_{4,5} = 7.9$  Hz, 1H, H-4); 7.73 – 7.68 (m, 2H, H-4', H-7'); 7.57 – 7.51 (m, 2H, H-6', H-7); 7.34 (dt,  $^4J_{4,6} = 1.2$  Hz,  $^3J_{5,6} = 7.8$  Hz, 1H, H-6); 7.08 (dt,  $^4J_{5,7} = 1.2$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.8$  Hz, 1H, H-5); 5.94 (d,  $^3J_{1'',2''} = 1.4$  Hz, 1H, H-1''); 5.58 (dd,  $^3J_{1'',2''} = 1.4$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 2.9$  Hz, 1H, H-2''); 5.31 – 5.17 (m,  $^3J_{2'',3''} = 2.9$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.0$  Hz, 2H, H-3'', H-4''); 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.77 (m,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.2$  Hz, 1H, H-5''); 2.09, 1.98, 1.83 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.36 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 195.0$  (C-1'); 170.0, 169.8, 169.8 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.7 (C-2); 151.4 (C-3a'); 142.4, 142.3 (C-2', C-7a); 137.1 (C-7a'); 131.8 (C-6); 131.3 (C-6'); 130.8 (C-5'); 129.5 (C-4'); 129.3 (C-3); 128.4 (C-4); 125.5 (C-7'); 122.9 (C-5); 121.2 (C-3a); 113.3 (C-7); 80.4 (C-1''); 74.1 (C-5''); 70.6, 70.3, 70.1 (C-2'', C-3'', C-4''); 33.8 (CH<sub>2</sub>); 20.8, 20.8, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 613 (22) [M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br], 611 (16) [M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br], 341 (33) [AglykonH, <sup>81</sup>Br], 339 (26) [AglykonH, <sup>79</sup>Br], 153 (97) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>9</sub> ([M<sup>+</sup>]) 611.07855, gefunden 611.07956.



3-[1'-Indanon-2'-(*E*-yliden)-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)oxindol (78)

Analog **AAV 10A** wird Verbindung **9** (250 mg, 0.53 mmol) und 1-Indanon (**73**) (69 mg, 0.53 mmol) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (73  $\mu\text{L}$ , 0.53 mmol) umgesetzt. Nach **AAV 11** wird das Rohprodukt mit DMAP (71 mg, 0.58 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (81  $\mu\text{L}$ , 0.58 mmol) und  $\text{MsCl}$  (44  $\mu\text{L}$ , 0.58 mmol) zur Reaktion gebracht. Derivat **78** wird als ein orangeroter Feststoff erhalten (270 mg, 87 %). Mp 180 – 183 °C

(Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D - 54.54$  ( $c$  0.98,  $T$  22.2 °C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.36 (Heptan/EtOAc 1:3).  **$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 9.32 (d,  $^3J_{4,5} = 7.9$  Hz, 1H, H-4); 7.87 (d,  $^3J_{6',7'} = 7.6$  Hz, 1H, H-7'); 7.64 ("dt",  $^4J_{5',7'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{4',5'} = ^3J_{5',6'} = 7.4$  Hz, 1H, H-5'); 7.55 (d,  $^3J_{4',5'} = 7.5$  Hz, 1H, H-4'); 7.42 ("t",  $^3J = 7.8$  Hz, 2H, H-6, H-6'); 7.23-7.13 (m,  $^3J = 7.9$  Hz, 2H, H-5, H-7); 5.80 (d,  $^3J_{1'',2''} = 9.4$  Hz, 1H, H-1''); 5.71 (t,  $^3J_{1'',2''} = ^3J_{2'',3''} = 9.3$  Hz, 1H, H-2''); 5.42 (t,  $^3J_{2'',3''} = ^3J_{3'',4''} = 9.3$  Hz, 1H, H-3''); 5.28 (t,  $^3J_{3'',4''} = ^3J_{4'',5''} = 9.3$  Hz, 1H, H-4''); 4.38 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.26 (dd,  $^3J_{5'',6a''} = 4.5$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.6$  Hz, 1H, H-6a''); 4.19 (dd,  $^3J_{5'',6b''} = 2.4$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.6$  Hz, 1H, H-6b''); 3.95 (ddd,  $^3J_{4'',5''} = 10.0$  Hz,  $^3J_{5'',6a''} = 4.4$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 2.5$  Hz, 1H, H-5''); 2.09, 2.08, 2.01, 1.83 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 194.9 (C-1'); 170.5, 170.0, 169.5, 169.0 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 168.4 (C-2); 149.8 (C-3a'); 143.7, 141.0 (C-2', C-7a); 138.3 (C-7a'); 135.6 (C-5'); 132.3 (C-6); 129.0 (C-4); 127.8 (C-6'); 128.7 (C-3); 126.2 (C-4'); 124.4 (C-7'); 123.5 (C-5); 121.2 (C-3a); 110.9 (C-7); 79.6 (C-1''); 74.7 (C-5''); 73.4 (C-3''); 67.9 (C-4''); 67.7 (C-2''); 61.8 (C-6''); 34.2 ( $\text{CH}_2$ ); 20.7, 20.6, 20.6, 20.3 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 591 (15) [ $\text{M}^+$ ], 261 (40) [AglykonH], 169 (100) [ $\text{M}^+$ -Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}$  ( $[\text{M}^+]$ ) 591.17351, gefunden 591.17313.

3-[5'-Brom-indan-1'-on-2'-(*E*-yliden)-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)oxindol (79)

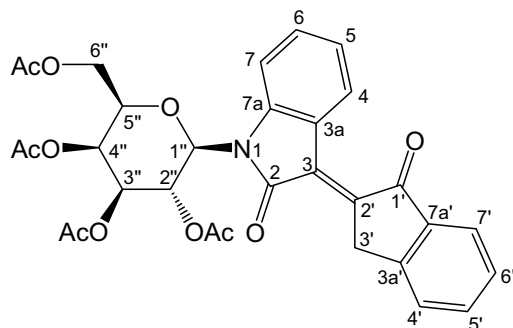
Analog **AAV 10A** wird Verbindung **9** (300 mg, 0.63 mmol) mit 5-Brom-1-Indanon (**76**) (133 mg, 0.63 mmol) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (87  $\mu\text{L}$ , 0.63 mmol) umgesetzt. Nach **AAV 11** wird das Rohprodukt mit DMAP (85 mg, 0.693 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (97  $\mu\text{L}$ , 0.693 mmol) und  $\text{MsCl}$  (53  $\mu\text{L}$ , 0.693 mmol) zur Reaktion gebracht. Derivat **79** wird als ein orangeroter Feststoff erhalten

(200 mg, 48 %). Mp 121 – 124 °C (Heptan/ EtOAc);  $[\alpha]_D - 30.62$  ( $c$  0.21,  $T$  21.7 °C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$

## 6 Experimenteller Teil

0.42 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.27 (d,  $^3J_{4,5}$  = 7.9 Hz, 1H, H-4); 7.74-7.69 (m,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H, H-4', H-7'); 7.55 (dd,  $^4J_{4',6'}$  = 1.4 Hz,  $^3J_{6',7'}$  = 8.3 Hz, 1H, H-6'); 7.42 (dt,  $^4J_{4,6}$  = 1.3 Hz,  $^3J_{5,6}$  =  $^3J_{6,7}$  = 7.8 Hz, 1H, H-6); 7.23-7.12 (m,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2H, H-5, H-7); 5.81-5.65 (m,  $^3J_{1'',2''}$  =  $^3J_{2'',3''}$  = 9.3 Hz, 2H, H-1'', H-2''); 5.42 ("t",  $^3J_{2'',3''}$  =  $^3J_{3'',4''}$  = 9.4 Hz, 1H, H-3''); 5.28 ("t",  $^3J_{3'',4''}$  =  $^3J_{4'',5''}$  = 9.9 Hz, 1H, H-4''); 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.26 (dd,  $^3J_{5'',6a''}$  = 4.5 Hz,  $^2J_{6a'',6b''}$  = 12.6 Hz, 1H, H-6a''); 4.19 (dd,  $^3J_{5'',6b''}$  = 2.5 Hz,  $^2J_{6a'',6b''}$  = 12.6 Hz, 1H, H-6a''); 3.95 (ddd,  $^3J_{5'',6b''}$  = 2.5 Hz,  $^3J_{5'',6a''}$  = 4.5 Hz,  $^3J_{4'',5''}$  = 10.0 Hz, 1H, H-5''); 2.08, 2.07, 2.00, 1.83 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 193.6 (C-1'); 170.4, 169.9, 169.5, 169.0 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 168.2 (C-2); 151.3 (C-3a'); 142.5, 141.1 (C-2', C-7a); 137.1 (C-7a'); 132.5 (C-6); 131.4 (C-6'); 130.8 (C-5'); 129.4 (C-4'); 129.2 (C-3); 129.0 (C-4); 125.6 (C-7'); 123.5 (C-5); 121.2 (C-3a); 111.0 (C-7); 79.6 (C-1''); 74.7 (C-5''); 73.4 (C-3''); 67.9 (C-4''); 67.7 (C-2''); 61.5 (C-6''); 33.8 (CH<sub>2</sub>); 20.7, 20.6, 20.5, 20.2 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 671 (9) [M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br], 669 (6) [M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br], 341 (18) [AglykonH, <sup>81</sup>Br], 339 (7) [AglykonH, <sup>79</sup>Br], 169 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>BrNO<sub>11</sub> ([M<sup>+</sup>]) 669.08402, gefunden 669.08287.

### 3- [1'-Indanon-2'-(E)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)oxindol (80)

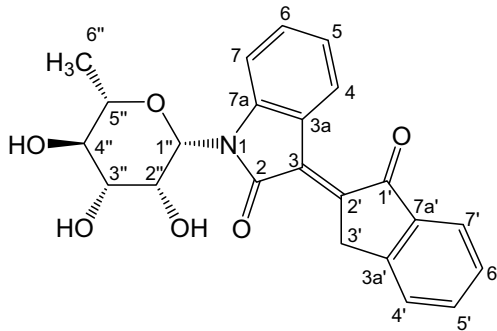


Analog **AAV 10** wird Verbindung **11** (450 mg, 0.94 mmol) mit 1-Indanon (**73**) (125 mg, 0.94 mmol) und Et<sub>3</sub>N (0.13 mL, 0.94 mmol) in 5 h umgesetzt. Nach **AAV 11** wird das Rohprodukt mit DMAP (127 mg, 1.03 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.15 mL, 1.03 mmol) und MsCl (80  $\mu$ L, 1.03 mmol) zur Reaktion gebracht (2 h). Derivat

**80** wird als ein orangeroter Feststoff erhalten (220 mg, 39 %). Mp 80 – 82 °C (Heptan/ EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +79.74$  ( $c$  0.18,  $T$  21.6 °C, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.36 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.33 (d,  $^3J_{4,5}$  = 7.9 Hz, 1H, H-4); 7.88 (m,  $^3J_{6',7'}$  = 7.8 Hz, 1H, H-7'); 7.64 ("dt",  $^4J_{5',7'}$  = 1.2 Hz,  $^3J_{4',5'}$  =  $^3J_{5',6'}$  = 7.4 Hz, 1H, H-5'); 7.55 (d,  $^3J_{4',5'}$  = 7.6 Hz, 1H, H-4'); 7.46 – 7.36 (m, 3H, H-6, H-6', H-7); 7.18 ("dt",  $^4J_{5,7}$  = 1.9 Hz,  $^3J_{4,5}$  =  $^3J_{5,6}$  = 7.4 Hz, 1H, H-5); 5.89 – 5.75 (m,  $^3J_{2'',3''}$  = 9.7 Hz, 1H, H-1'', H-2''); 5.56 (d,  $^3J_{3'',4''}$  = 3.2 Hz, 1H, H-4''); 5.25 (dd,  $^3J_{3'',4''}$  = 3.2 Hz,  $^3J_{2'',3''}$  = 9.8 Hz, 1H, H-3''); 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.26 – 4.06 (m,  $^3J_{5'',6a''}$  = 2.6 Hz,  $^3J_{5'',6b''}$  = 4.3 Hz,  $^2J_{6a'',6b''}$  = 12.6 Hz, 3H, H-5'', H-6a'', H-6b''); 2.29, 2.04, 1.99, 1.86 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 194.8 (C-1'); 170.4, 169.9, 169.8, 169.2 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 168.3, 149.8, 143.5, 141.2, 138.3 (C-2, C-3a', C-2', C-7a, C-7a'); 135.5 (C-5'); 132.1 (C-6\*); 128.9 (C-4); 128.9 (C-3); 127.7 (C-6\*); 126.2 (C-4'); 124.4 (C-7'); 123.4 (C-5); 121.2 (C-3a); 111.0 (C-7); 79.6

(C-1''); 73.2 (C-5''); 71.5 (C-3''); 67.3 (C-4''); 65.4 (C-2''); 61.5 (C-6''); 34.2 (CH<sub>2</sub>); 20.8, 20.7, 20.5, 20.3 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 591 (35) [M<sup>+</sup>], 331 (28) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 261 (91) [AglykonH], 169 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub> ([M<sup>+</sup>]) 591.17351, gefunden 591.17451.

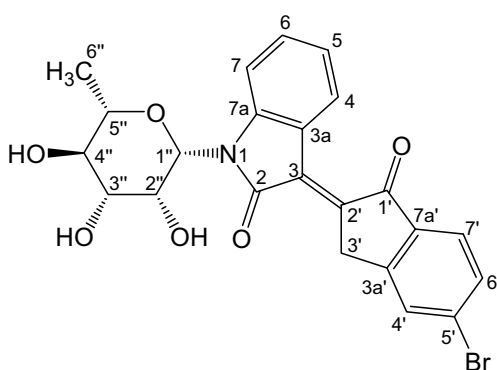
### 3- (Indan-1'-on-2'-yl)-1-β-L-rhamnopyranosyloxindol (81)



Gemäß AAV 12 werden Derivat 75 (200 mg, 0.375 mmol) und Acetylchlorid (0.15 mL, 2.102 mmol) in 20 mL abs. Methanol gelöst. Es werden 70 mg Niederschlag von Verbindung 81 abgesaugt. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt weiteres Produkt (32 mg). Die Gesamtausbeute beträgt 67 %. Mp 214 – 216 °C;

[α]<sub>D</sub> +100.94 (c 0.22, T 21.9, DMSO); R<sub>f</sub> 0.61 (CHCl<sub>3</sub>/ EtOH 5:1). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 9.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 8.2 Hz, 1H, H-4); 7.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-4'); 7.76 – 7.63 (m, 3H, H-6', H-7', H-7); 7.55 – 7.41 (m, 2H, H-5', H-6); 7.35 ("dt", <sup>4</sup>J<sub>5,7</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-5); 5.60 (br s, 1H, H-1''); 5.30 – 4.81 (br m, 3H, 3xOH); 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.85 (br s, 1H, H-2''); 3.54 – 3.46 (m, 1H, H-3''); 3.43 – 3.30 (m, 2H, H-4'', H-5''); 1.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 5.3 Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 194.9 (C-1'); 167.3, 150.3, 144.0, 142.7, 137.9 (C-2, C-3a', C-2', C-7a, C-7a'); 135.9 (C-6'); 131.8 (C-6); 128.9 (C-3); 128.0 (C-5'); 127.0, 126.8 (C-4, C-7\*); 123.9 (C-4'); 121.8 (C-5); 120.6 (C-3a); 115.3 (C-7\*); 82.4 (C-1''); 75.5, 73.2, 72.1, 71.5 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 34.0 (CH<sub>2</sub>); 18.2 (C-6''). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 407 (17) [M<sup>+</sup>], 261 (100) [AglykonH], 133 (35) [Oxindol]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]) 407.13634, gefunden 407.13749.

### 3- (5'- Brom-indan-1'-on-2'-yl)-1-β-L-rhamnopyranosyloxindol (82)



Gemäß AAV 12 werden Derivat 77 (200 mg, 0.327 mmol) und Acetylchlorid (0.113 mL, 1.583 mmol) in 15 mL trockenem Methanol gelöst. Es wird 1-2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wird 50 mg Niederschlag von Verbindung 82 abgesaugt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt weiteres Produkt (50 mg). Die Gesamtausbeute beträgt 63 %. Mp 214 – 216 °C;

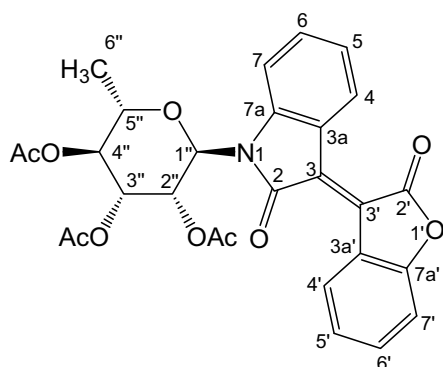
[α]<sub>D</sub> +105.52 (c 0.22, T 23.5, DMSO); R<sub>f</sub> 0.63 (CHCl<sub>3</sub>/ EtOH 5:1). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,**

## 6 Experimenteller Teil

**DMSO-d<sub>6</sub>**:  $\delta$  = 9.08 (d,  $^3J_{4,5}$  = 8.0 Hz, 1H, H-4); 7.95 (s, 1H, H-4'); 7.72 – 7.61 (m, 3H, H-6', H-7', H-7); 7.34, 7.03 (2"dt",  $^4J_{5,7}$  = 1.1 Hz,  $^3J_{4,5}$  =  $^3J_{5,6}$  = 7.8 Hz, 2H, H-5, H-6); 5.58 (d,  $^3J_{1'',2''}$  = 1.0 Hz, 1H, H-1''); 4.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.50 – 3.78 (br m, 3H, 3xOH); 3.85 (dd,  $^3J_{1'',2''}$  = 1.1 Hz,  $^3J_{2'',3''}$  = 2.7 Hz, 1H, H-2''); 3.50 (dd,  $^3J_{2'',3''}$  = 2.8 Hz,  $^3J_{3'',4''}$  = 8.8 Hz, 1H, H-3''); 3.43 – 3.31 (m,  $^3J_{3'',4''}$  = 8.8,  $^3J_{5'',6''}$  = 5.3 Hz, 2H, H-4'', H-5''); 1.27 (d,  $^3J_{5'',6''}$  = 5.3 Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 193.9 (C-1'); 167.2, 152.2, 144.1, 142.0, 136.9 (C-2, C-3a', C-2', C-7a, C-7a'); 132.0, 131.2 (C-6, C-6'); 130.0 (C-5'); 129.9 (C-4'); 129.2 (C-3); 127.0 (C-4); 125.6 (C-7\*); 121.8 (C-5); 120.5 (C-3a); 115.4 (C-7\*); 82.4 (C-1''); 75.6, 73.3, 72.1, 71.5 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 33.7 (CH<sub>2</sub>); 18.3 (C-6''). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 487 (8) [M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br], 485 (7) [M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br], 341 (100) [AglykonH, <sup>81</sup>Br], 339 (75) [AglykonH, <sup>79</sup>Br]. **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>6</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 486.05468, gefunden 486.05494.

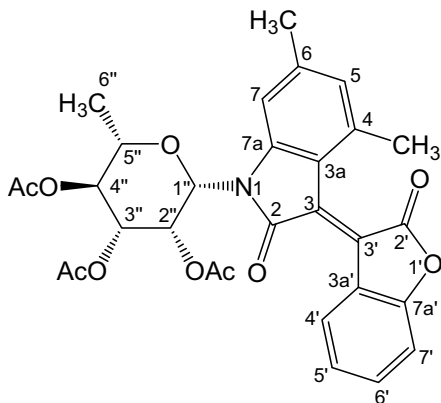
### 6.4.4 Heteroanaloge Isoindigo-N-glykoside

#### 3-[2'-Cumaranon-3'-(E)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tri-O-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**84a**)



Analog **AAV 7** wird ausgehend von Verbindung **7a** (200 mg, 0.48 mmol), 1.5 Äquivalente 2-Cumaranon (**83**) (96 mg, 0.72 mmol) und 4 Äquivalente NaOAc (157 mg, 1.22 mmol) nach Rühren für 5 h bei 90 °C Derivat **84a** als ein orangeroter Feststoff erhalten (110 mg, 43 %). Mp 92 – 94 °C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.62 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 9.16, 9.03 (2dd,  $^4J$  = 1.1 Hz,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H, H-4, H-4'); 7.47, 7.41 (2"dt",  $^4J$  = 1.2 Hz,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H, H-6, H-6'); 7.26-7.09 (m,  $^4J$  = 1.1 Hz,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^3J$  = 8.0 Hz, 4H, H-5, H-5', H-7, H-7'); 6.04 (dd,  $^3J_{1'',2''}$  = 7.0 Hz,  $^3J_{2'',3''}$  = 3.8 Hz, 1H, H-2''); 5.90 (d,  $^3J_{1'',2''}$  = 7.0 Hz, 1H, H-1''); 5.75 (dd,  $^3J_{2'',3''}$  = 3.8 Hz,  $^3J_{3'',4''}$  = 5.5 Hz, 1H, H-3''); 5.00 ("t",  $^3J_{3'',4''}$  = 5.5 Hz,  $^3J_{4'',5''}$  = 4.6 Hz, 1H, H-4''); 4.16 (dq,  $^3J_{4'',5''}$  = 4.6 Hz,  $^3J_{5'',6''}$  = 6.9 Hz, 1H, H-5''); 2.17, 2.17, 1.98 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.46 (d,  $^3J_{5'',6''}$  = 6.9 Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 169.6, 169.5, 169.3 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.2, 167.2 (C-2, C-2'); 155.6, 143.1 (C-7a, C-7a'); 134.4, 127.7 (C-3, C-3'); 133.9, 133.4 (C-6, C-6'); 129.9, 129.7 (C-4, C-4'); 124.3, 123.3 (C-5, C-5'); 122.9, 121.2 (C-3a, C-3a'); 110.9, 110.5 (C-7, C-7'); (C-3'); 75.8 (C-1''); 71.7 (C-5''); 71.5 (C-4''); 69.0 (C-3''); 65.8 (C-2''); 21.0, 20.8, 20.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 16.3 (C-6''). **MS (EI, 70eV)**: m/z (%) = 535 (22) [M<sup>+</sup>]; 273 (63) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 263 (17) [AglykonH], 153 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI)**: berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>O<sub>10</sub> ([M<sup>+</sup>]) 535.14730, gefunden 535.14784.

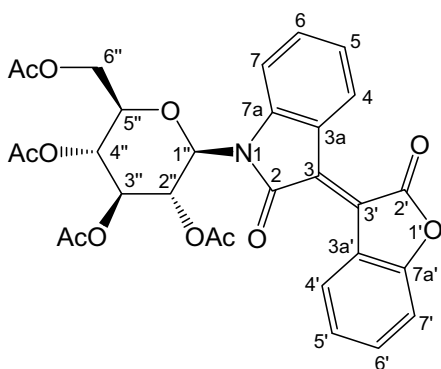
**3-[2'-Cumaranon-3'-(E)-yliden]-4,6-dimethyl-1-(2'',3'',4''-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (85β)**



Analog **AAV 7** wird ausgehend von Verbindung **7β** (170 mg, 0.38 mmol), 1.5 Äquivalente 2-Cumaranon (**83**) (77 mg, 0.57 mmol) und 4 Äquivalente NaOAc (127 mg, 1.52 mmol) nach Rühren für 8 h bei 90°C Derivat **85β** als ein orangeroter Feststoff erhalten (156 mg, 73 %). Mp 94–95°C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.67 (Heptan/EtOAc 1:3).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.73 ("d",  $^3J_{4',5'} = 8.0$  Hz, 1H, H-4'); 7.44 ("dt",  $^4J = 1.2$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, Ar); 7.21 ("t",  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Ar);

7.16 (s, 1H, Ar); 7.12 ("d",  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar); 6.75 (s, 1H, Ar); 5.92 (s, 1H, H-1''); 5.58 (br s, 1H, H-2''); 5.25-5.22 (m, 2H, H-3'', H-4''); 3.77-3.70 (m,  $^3J_{4'',5''} = 9.5$  Hz,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz, 1H, H-5''); 2.38, 2.19 (2s, 6H, 2xCH<sub>3(Ar)</sub>); 2.10, 1.98, 1.91 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.34 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz, 3H, H-6'').  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.1, 169.7, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 165.7 (C-2); 155.0 (C-7a'); 143.7, 143.2, 141.2, 134.5 (4xC<sub>qu</sub>); 133.3 (C-6'); 129.2 (C-4'); 126.5 (C-5); 125.6 (C<sub>qu</sub>); 123.8 (C-5'); 123.7, 119.8, 119.4 (C-3a, C-3a'); 111.9 (C-7); 110.5 (C-7'); 80.3 (C-1''); 74.3 (C-5''); 70.8, 70.4, 70.2 (C-2'', C-3'', C-4''); 23.1, 22.4 (2xCH<sub>3(Ar)</sub>); 20.9, 20.8, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 563 (33) [ $\text{M}^+$ ], 432 (100) [ $\text{M}^+ - 2\text{-Cumaranon}$ ], 273 (57) [ $\text{M}^+ - \text{Aglykon}$ ], 153 (96) [ $\text{M}^+ - \text{Aglykon} - 2\text{HOAc}$ ], 134 (12) [2-Cumaranon]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>10</sub> ([ $\text{M}^+$ ]) 563.17860, gefunden 563.17879.

**3-[2'-Cumaranon-3'-(E)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)oxindol (86)**

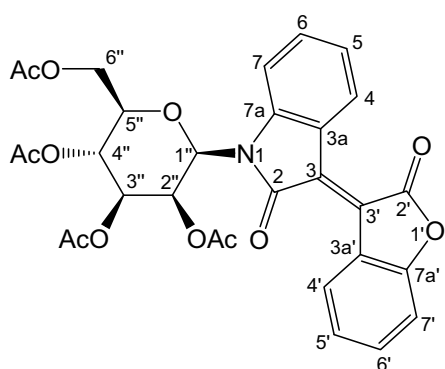


Analog **AAV 7** wird ausgehend von Verbindung **9** (500 mg, 1.05 mmol), 1.5 Äquivalente 2-Cumaranon (**83**) (211 mg, 1.58 mmol) und 4 Äquivalente NaOAc (344 mg, 4.2 mmol) nach Rühren für 6 h bei 90°C Derivat **86** als ein orangeroter Feststoff erhalten (420 mg, 68 %). Mp 234–236 °C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.56 (Heptan/EtOAc 1:3).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.13 (dd,  $^4J_{4'',6''} = 1.1$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 8.1$  Hz, 1H, H-4''); (d,  $^3J_{4'',5''} = 8.2$  Hz, 1H, H-4''); 7.48 (dt,  $^4J = 1.2$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Ar); 7.44 (dt,  $^4J = 1.2$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Ar); 7.24-7.11 (m, 4H, Ar); 5.83 (d,  $^3J_{1'',2''} = 9.4$  Hz, H-1''); 5.71 (t,  $^3J_{1'',2''} = ^3J_{2'',3''} = 9.4$  Hz, H-2''); 5.42 (t,  $^3J_{2'',3''} = ^3J_{3'',4''} = 9.4$  Hz, 1H H-3''); 5.29 (t,  $^3J_{3'',4''} = ^3J_{4'',5''} = 9.8$  Hz, 1H, H-4''); 4.27 (dd,  $^3J_{5'',6a''} = 4.4$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.5$  Hz, 1H, H-6a''); 4.20 (dd,  $^3J_{5'',6b''} = 2.4$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.5$  Hz, 1H, H-6b''); 3.95 (ddd,  $^3J_{5'',6a''} = 4.4$  Hz,

## 6 Experimenteller Teil

$^3J_{5'',6b''} = 2.4$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 10.0$  Hz, 1H, H-5''); 2.09, 2.08, 2.01, 1.84 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 170.5, 169.9, 169.5, 169.0$  (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.1, 167.1 (C-2, C-2'); 155.6, 141.8 (C-7a, C-7a'); 133.8, 127.9 (C-3, C-3'); 134.0, 133.4 (C-6, C-6'); 129.8, 129.7 (C-4, C-4'); 124.2, 123.5 (C-5, C-5'); 122.9, 121.0 (C-3a, C-3a'); 111.2, 110.6 (C-7, C-7'); 79.7 (C-1''); 74.8 (C-5''); 73.4 (C-3''); 67.9 (C-4''); 67.6 (C-2''); 61.8 (C-6''); 20.7, 20.6, 20.5, 20.3 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 593 (26) [M<sup>+</sup>], 331 (50) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 263 (16) [AglykonH], 169 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>12</sub>O ([M<sup>+</sup>]) 593.15278, gefunden 593.15209.

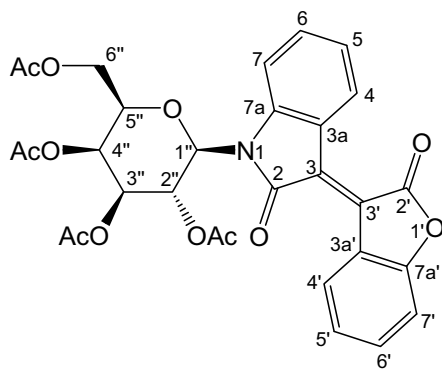
### 3-[2'-Cumaranon-3'-(E)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (87)



Analog **AAV 7** wird ausgehend von Verbindung **10** (400 mg, 0.84 mmol), 1.5 Äquivalente 2-Cumaranon (**83**) (169 mg, 1.26 mmol) und 4 Äquivalente NaOAc (276 mg, 3.36 mmol) nach Rühren für 6 h bei 90°C Derivat **87** als ein orangeroter Feststoff erhalten (220 mg, 44 %). Mp 191 – 192°C (Heptan/EtOAc); *R<sub>f</sub>* 0.58 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 9.12, 8.99$  (2dd,  $^4J_{4'',6''} = 1.1$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 8.2$  Hz,

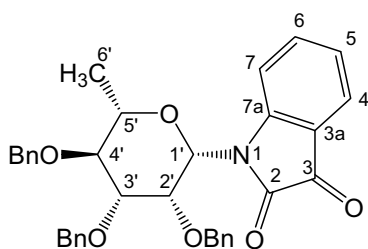
2H, H-4, H-4'); 7.52 ("d",  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar); 7.47 ("t",  $^4J = 1.3$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Ar); 7.35 ("t",  $^4J = 1.2$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Ar); 7.20 ("t",  $^4J = 1.1$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Ar); 7.14-7.04 (m,  $^3J = 7.8$  Hz, 2H, Ar); 6.02 (d,  $^3J_{1'',2''} = 1.5$  Hz, H-1''); 5.63 (dd,  $^3J_{1'',2''} = 1.5$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.3$  Hz, 1H, H-2''); 5.43 (t,  $^3J_{3'',4''} = ^3J_{4'',5''} = 10.0$  Hz, 1H, H-4''); 5.31 (dd,  $^3J_{2'',3''} = 3.3$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.1$  Hz, 1H, H-3''); 4.33 (dd,  $^3J_{5'',6a''} = 5.1$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.4$  Hz, 1H, H-6a''); 4.24 (dd,  $^3J_{5'',6b''} = 2.5$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.4$  Hz, 1H, H-6b''); 3.90 (ddd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.5$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 5.1$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.9$  Hz, 1H, H-5''); 2.12, 2.10, 1.99, 1.86 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 170.4, 169.7, 169.6, 169.6$  (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.1, 166.4 (C-2, C-2'); 155.6, 142.9 (C-7a, C-7a'); 133.8, 128.0 (C-3, C-3'); 134.0, 132.6, 129.8, 129.3, 124.2, 122.9 (C-4, C-4', C-5, C-5', C-6, C-6'); 122.9, 121.2 (C-3a, C-3a'); 113.4, 110.5 (C-7, C-7'); 80.7 (C-1''); 75.7, 70.6, 69.9, 65.3 (C-5'', C-3'', C-4'', C-2''); 62.2 (C-6''); 20.8, 20.7, 20.7, 20.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 593 (6) [M<sup>+</sup>], 331 (28) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 134 (9) [2-Cumaranon], 169 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub> ([M<sup>+</sup>]) 593.15278, gefunden 593.15289.

**3-[2'-Cumaranon- 3'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)oxindol (**88**)**



Analog **AAV 7** wird ausgehend von Verbindung **11** (300 mg, 0.63 mmol), 1.5 Äquivalente 2-Cumaranon (**83**) (127 mg, 0.95 mmol) und 4 Äquivalente NaOAc (207 mg, 2.52 mmol) nach Rühren für 6 h bei 90°C Derivat **88** als ein orangeroter Feststoff erhalten (187 mg, 50 %). Mp 109 – 110°C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.53 (Heptan/EtOAc 1:3).  **$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 9.13 (dd,  $^4J_{4^*,6^*} = 1.0$  Hz,  $^3J_{4^*,5^*} = 8.0$  Hz, 1H, H-4<sup>\*</sup>); 9.07 (d,  $^3J_{4^*,5^*} = 8.0$  Hz, 1H, H-4<sup>\*</sup>); 7.52-7.35 (m, 3H, Ar); 7.24-7.11 (m, 3H, Ar); 5.89-5.78 (m, 2H, H-1'', H-2''); 5.57 (d,  $^3J_{3'',4''} = 3.2$  Hz, 1H, H-4''); 5.25 (dd,  $^3J_{3'',4''} = 3.2$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 9.6$  Hz, 1H, H-3''); 4.24 (dd,  $^3J_{5'',6a''} = 4.4$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 8.9$  Hz, 1H, H-6a''); 4.20-4.08 (dd,  $^3J_{5'',6a''} = 4.4$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 6.0$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 8.9$  Hz, 2H, H-5'', H-6b''); 2.29, 2.04, 2.00, 1.87 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 170.4, 169.9, 169.7, 169.3 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.1, 167.1 (C-2, C-2'); 155.6 (C-7a'); 142.1 (C-7a); 134.0, 133.9 (C-3, C-3'); 133.3, 127.9 (C-6, C-6'); 129.8, 129.7 (C-4, C-4'); 124.2, 123.4 (C-5, C-5'); 123.0, 121.1 (C-3a, C-3a'); 111.3, 110.6 (C-7, C-7'); 79.8 (C-1''); 73.3 (C-5''); 71.5 (C-3''); 67.3 (C-4''); 65.4 (C-2''); 61.4 (C-6''); 20.8, 20.7, 20.5, 20.4 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 593 (7) [ $\text{M}^+$ ], 331 (62) [ $\text{M}^+$ -Aglykon], 262 (31) [ $\text{M}^+$ -Zucker], 169 (100) [ $\text{M}^+$ -Aglykon-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>12</sub>O ([ $\text{M}^+$ ]) 593.15278, gefunden 593.15255.

**1-(2',3',4'-Tri-*O*-benzyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatin (**92**)**

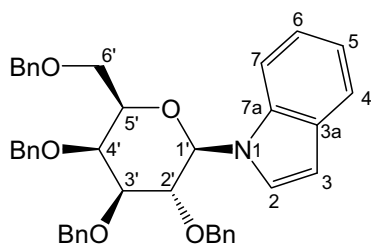


Indolglykosid **36** (1 g, 1.87 mmol) wird gemäß **AAV 9** mit CrO<sub>3</sub> (2.24 g, 22.44 mmol) in einem Aceton/CH<sub>3</sub>COOH/Wasser-Gemisch (4.2 mL/21 mL/6.5 mL) umgesetzt und es resultiert nach säulenchromatographischer Reinigung (Heptan/EtOAc, 10:1) Derivat **92** als ein gelber Feststoff (0.25 g, 24 %). Mp 137 – 139 °C (Heptan/ EtOAc);  $[\alpha]_D +16.74$  ( $c$  0.97,  $T$  21.6°C, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.33 (Heptan/ EtOAc 3:1).  **$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.54 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H, Ar); 7.49 (dd,  $^4J = 1.3$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, Ar); 7.42-7.29 (m, 11H, Ph); 7.19-7.00 (m, 4H, Ph); 6.88-6.83 (m, 2H, Ar); 5.49 (d,  $^3J_{1',2'} = 1.5$  Hz, 1H, H-1'); 4.99, 4.71 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.76, 4.43 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.10 (dd,  $^3J_{1',2'} = 1.5$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 2.6$  Hz, 1H, H-2'); 3.77-3.67 (m,  $^3J_{2',3'} = 2.6$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 8.2$  Hz,  $^3J_{3',4'} = 9.3$  Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.57-3.45 (m,  $^3J_{5',6'} = 6.1$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 8.2$  Hz, 1H, H-5'); 1.40 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.1$  Hz, 3H, H-6').  **$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 182.6 (C-3); 157.2

## 6 Experimenteller Teil

(C-2); 150.3 (C-7a); 138.1, 137.9, 136.9 (3xC<sub>qu</sub>-Ph); 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.6 (15xCH-Ph); 137.8, 124.3, 123.4 (C-4, C-5, C-6); 117.8 (C-3a); 117.5 (C-7); 82.7, 82.1, 79.6, 75.8, 75.1 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5'); 75.6, 75.0, 72.9 (3xCH<sub>2</sub>Ph); 18.1 (C-6'). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 563 (1) [M<sup>+</sup>], 253 (65), 181 (30) [2Bn-H], 91 (100) [Bn]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]) 563.23024, gefunden 563.22990. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> (563.64): C, 74.58; H, 5.90; N, 2.49, gefunden: C, 73.92; H, 6.20; N, 2.32.

### 1-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)indol (96)

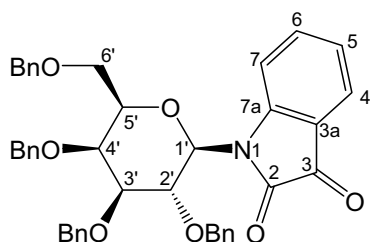


Gemäß AAV 3 wird Indol-*N*-glykosid **95** (0.90 g, 3.22 mmol) mit NaH (60 %ig in Paraffin) (0.57 g, 14.17 mmol) und Benzylbromid (2.42 g, 14.17 mmol) umgesetzt zu Verbindung **96** (1.56 g, 76 %).  $[\alpha]_D + 9.82$  (*c* 1.17, *T* 23.0, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.35 (Heptan/EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.72-7.66 (m, 1H, Ar); 7.61-7.56

(m, 1H, Ar); 7.40-7.21 (m, 16H, Ar, Ph); 7.13-7.04 (m, 5H, Ar, Ph); 6.80-6.74 (m, 2H, Ar); 6.52 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-3); 5.28 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-1'); 5.07 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.65 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.43-4.30 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 9.2 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 11.9 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>Ph, H-2'); 4.14 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.08 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>3',4'</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-4'); 3.78 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6a'</sub> = 5.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6b'</sub> = 7.1 Hz, 1H, H-5'); 3.64 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3',4'</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-3'); 3.63 ("t", <sup>3</sup>*J*<sub>5',6b'</sub> = <sup>2</sup>*J*<sub>6a',6b'</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-6b'); 3.60 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6a'</sub> = 5.5 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>6a',6b'</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-6a'); 3.45 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 138.8, 138.3, 137.7, 137.3 (4xC<sub>qu</sub>-Ph); 135.4, 129.4 (C-3a, C-7a); 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (20xCH-Ph); 126.7, 121.9, 120.9, 120.1 (C-3, C-4, C-5, C-6); 112.2 (C-7); 102.5 (C-2); 87.4 (C-1'); 82.8 (C-3'); 77.7 (C-2'); 75.5 (C-5'); 73.7 (C-4'); 74.8, 74.6, 73.5, 72.7 (4xCH<sub>2</sub>Ph); 68.3 (C-6'). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 639 (6) [M<sup>+</sup>]. **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>) 662.28769, gefunden 662.28743.

### 1-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)isatin (97)

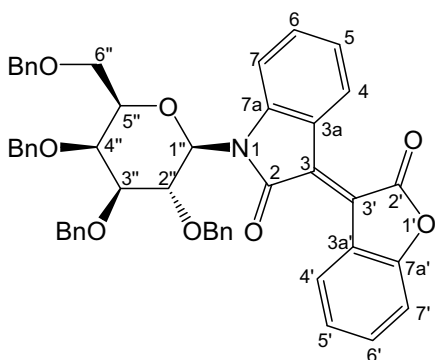


Indolglykosid **36** (1 g, 1.69 mmol) wird gemäß AAV 9 mit CrO<sub>3</sub> (2.0 g, 20.3 mmol) in einem Aceton/CH<sub>3</sub>COOH/Wasser-Gemisch (3.5 mL/17.5 mL/5.4 mL) umgesetzt und es resultiert Verbindung **97** als ein gelber Sirup (0.29 g, 28 %).  $[\alpha]_D -101.43$  (*c* 0.70, *T* 22.2, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.23 (Heptan/EtOAc 3:1). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,**



**CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta = 7.45\text{--}7.21$  (m, 18H, Ar, Ph); 7.00–6.91 (m, 6H, Ar, Ph); 5.44 (d,  $^3J_{1',2'} = 9.0$  Hz, 1H, H-1'); 5.07 (d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 10.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.85, 4.77 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.74 (d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 12.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.61 (d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 10.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.49 (t,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 12.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.43 (d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 12.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.32 ("t",  $^3J_{1',2'} = ^3J_{2',3'} = 9.0$  Hz, 1H, H-2'); 4.10 (d,  $^3J_{3',4'} = 1.9$  Hz, 1H, H-4'); 3.78 (dd,  $^3J_{3',4'} = 2.0$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 9.1$  Hz, 1H, H-3'); 3.74 (dd,  $^3J_{5',6a'} = 5.6$  Hz,  $^3J_{5',6b'} = 7.4$  Hz, 1H, H-5'); 3.62 ("t",  $^3J_{5',6b'} = ^2J_{6a',6b'} = 8.3$  Hz, 1H, H-6b'); 3.52 (dd,  $^3J_{5',6a'} = 5.6$  Hz,  $^2J_{6a',6b'} = 9.0$  Hz, 1H, H-6a'). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 182.8$  (C-3); 157.4 (C-2); 148.3 (C-7a); 138.6, 137.9, 137.5, 137.3 (4xC<sub>qu</sub>-Ph); 137.8 (CH); 128.5, 128.5, 128.5, 128.3, 128.3, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6 (20xCH-Ph); 137.8, 124.8, 123.8 (C-4, C-5, C-6); 117.4 (C-3a); 114.1 (C-7); 83.7, 80.7, 74.9, 72.9, 72.7 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5'); 74.7, 74.7, 73.6, 72.5 (4xCH<sub>2</sub>Ph); 67.9 (C-6'). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 669 (3) [M<sup>+</sup>], 253 (56), 181 (50), 91 (100) [Bn]. **HRMS (EI)**: berechnet für C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>7</sub> ([M<sup>+</sup>]) 669.27210, gefunden 669.27410.

**3-[2'-Cumaranon-3'-(E)-yliden]-1-(2'',3'',4''-tetra-O-benzyl-β-L-galactopyranosyl)oxindol (98)**

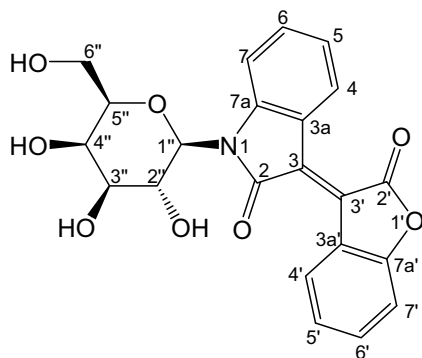


Isatin-*N*-glykosid **97** (230 mg, 0.343 mmol) wird entsprechend **AAV 7** mit 2-Cumaranon (**83**) (69 mg, 0.515 mmol) und NaOAc (113 mg, 1.374 mg) zu Reaktion gebracht. Nach 2 h Reaktionszeit wird Verbindung **98** als rotbrauner Sirup erhalten (135 mg, 50 %).  $R_f$  0.28 (Heptan/EtOAc 3:1). **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 9.24$  (dd,  $^4J = 1.1$  Hz,  $^3J = 8.3$  Hz, 2H, H-4\*); 8.91 (m, 1H, H-4\*); 7.54 - 6.81 (m, 26H, Ph/Ar); 5.66 (d,  $^3J_{1',2''} = 9.3$  Hz, 1H, H-1'');

5.12 (d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.85, 4.79 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.67 (t,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.53, 4.45 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.48 ("t",  $^3J_{1',2''} = ^3J_{2'',3''} = 9.5$  Hz, 1H, H-2''); 4.36 (d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.13 (d,  $^3J_{3'',4''} = 2.3$  Hz, 1H, H-4''); 3.85 - 3.77 (m,  $^3J_{3'',4''} = 2.4$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 9.5$  Hz, 2H, H-3'', H-5''); 3.68 (dd,  $^3J_{5'',6a''} = 7.6$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 9.1$  Hz, 1H, H-6a''); 3.59 (dd,  $^3J_{5'',6a''} = 5.5$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 9.1$  Hz, 1H, H-6b''). **<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 167.3, 166.8$  (C-2, C-2'); 155.4, 142.6 (C-7a, C-7a'); 138.7, 138.1, 137.6, 137.4 (C<sub>qu</sub>-Ph); 135.2, 126.9 (C-3, C-3'); 133.4, 133.2 (C-6, C-6'); 130.1, 129.5 (C-4, C-4'); 124.1, 122.6 (C-5, C-5'); 123.1, 120.9 (C-3a, C-3a'); 112.1, 110.3 (C-7, C-7'); 83.7 (C-1''); 80.8, 75.2, 73.9, 73.3 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 75.1, 74.6, 73.6, 72.6 (4xCH<sub>2</sub>Ph); 68.1 (C-6''). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 425 (8) [M<sup>+</sup>], 263 (54) [AglykonH], 132 (63) [2-Cumaranon-2H]. **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>8</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) 448.10023, gefunden 448.10029.

## 6 Experimenteller Teil

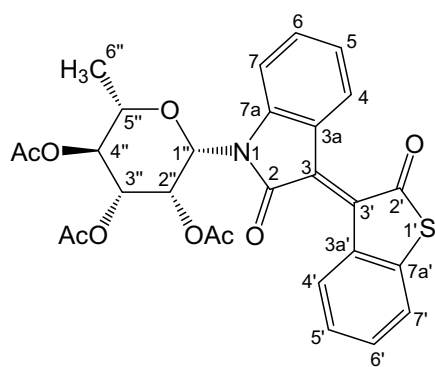
### 3-[2'-Cumaranon-3'-(*E*)-yliden]-1-β-L-galactopyranosyloxindol (**99**)



Zu einer gekühlten (-78 °C) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung (5 mL) von Derivat **98** (130 mg, 0.165 mmol) wird BBr<sub>3</sub> (1M Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2.475 mmol) hinzugegeben. Nach 2h Reaktionszeit bei -78 °C wird gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung bei -78 °C dazugefügt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 3x mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CHCl<sub>3</sub>/EtOH 20:1 → 8:1) wird Verbindung **99** als rotbrauner Feststoff isoliert (40 mg, 57 %). Mp 254 – 256°C; *R*<sub>f</sub> 0.59 (CHCl<sub>3</sub>/EtOH 5:1). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 9.15, 8.89 (2d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 2H, H-4, H-4'); 7.59 ("dt", <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1H, H-6\*); 7.49-7.45 (m, 2H, H-6\*, H-7\*); 7.33-7.24 (m, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 2H, H-5\*, H-7\*); 7.16-7.09 (m, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 1H, H-5\*); 5.37 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-1''); 5.22 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>OH</sub> = 5.2 Hz, 1H, OH); 5.00 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>OH</sub> = 5.5 Hz, 1H, OH); 4.92 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>OH</sub> = 4.0 Hz, 1H, OH); 4.68 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>OH</sub> = 5.5 Hz, 1H, OH); 4.24-4.08 (m, 1H, H-2''); 3.81 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-4''); 3.65-3.40 (m, 4H, H-3'', H-5'', H-6a'', H-6b''). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 167.1, 166.6 (C-2, C-2'); 155.1, 143.5 (C-7a, C-7a'); 134.8, 127.0 (C-3, C-3'); 134.1, 133.4 (C-6, C-6'); 129.4, 128.9 (C-4, C-4'); 124.1, 122.3 (C-5, C-5'); 122.9, 120.7 (C-3a, C-3a'); 112.5, 110.8 (C-7, C-7'); 82.3 (C-1''); 78.0, 74.0, 68.5, 66.1 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 61.0 (C-6''). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 425 (8) [M<sup>+</sup>], 263 (54) [AglykonH], 132 (63) [2-Cumaranon-2H]. **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>8</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) 448.10023, gefunden 448.10029.

### 3-(2'-Oxobenzo[*b*]thiophen-3'-(*E*)-yliden)-1-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (**102**)

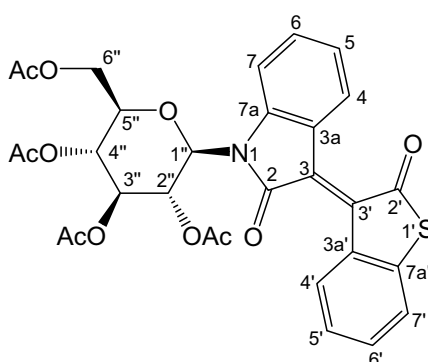


Entsprechend AAV 7 werden Derivat **7β** (200 mg, 0.48 mmol), 2,3-Dihydro-benzo[*b*]thiophen-2-on (**101**) (107 mg, 0.72 mmol) und Natriumacetat (161 mg, 1.92 mmol) umgesetzt. Es wird Verbindung **102** als ein blutroter Feststoff (103 mg, 45%) Mp 96 – 98 °C (Heptan/EtOAc). *R*<sub>f</sub> 0.17 (Heptan/EtOAc 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.52 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4); 8.37 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-4'); 7.44 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-7'); 7.35-7.28 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 8.1 Hz, 2H, H-6, H-6'); 7.22 ("d", <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-7); 7.14 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-5); 6.95 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5',7'</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-5'); 5.85 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-1''); 5.54 (m, 1H, H-2''); 5.18-5.16 (m, 2H, H-3'',

H-4'') 3.77-3.66 (m,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.5$  Hz, 1H, H-5''); 2.04, 1.93, 1.83 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.31 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 193.1$  (C-2'); 169.9, 169.6, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 166.1 (C-2); 142.9 (C-3); 140.1 (C-3'); 137.5 (C-7a); 133.0 (C-6); 132.8 (C-6'); 132.2 (C-7a'); 130.4 (C-4); 130.2 (C-3a'); 129.4 (C-4'); 125.1 (C-5); 122.9 (C-7); 122.5 (C-5'); 121.8 (C-3a); 113.4 (C-7'); 80.7 (C-1''); 74.2 (C-5''); 70.6 (C-2''); 70.2 (C-3''); 70.1 (C-4''); 20.8, 20.8, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6''). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>1</sub>O<sub>9</sub>S<sub>1</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 552.13228, gefunden 552.13214.

### 3-(2'-Oxobenzo[b]thiophen-3'-(E)-yliden)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-oxindol (103)

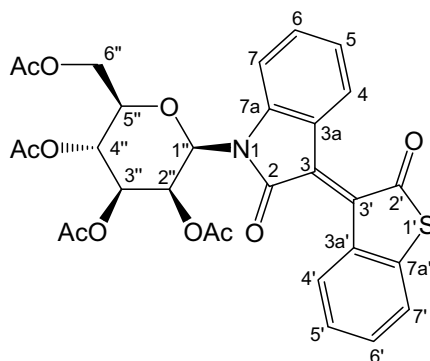


Entsprechend AAV 7 werden Derivat **9** (230 mg, 0.48 mmol), 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen-2-on (**101**) (107 mg, 0.72 mmol) und Natriumacetat (161 mg, 1.92 mmol) umgesetzt. Es wird Verbindung **103** als ein blutroter Feststoff (196 mg, 67%). Mp 105 – 107 °C (Heptan/EtOAc). *R<sub>f</sub>* 0.21 (Heptan/EtOAc 1:3).

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 8.54$  (d,  $^3J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-4); 8.48 (d,  $^3J_{4',5'} = 8.2$  Hz, 1H, H-4'); 7.43-7.35 (m,  $^3J_{6,7} = 7.8$  Hz,  $^3J_{6',7'} = 8.1$  Hz, 2H, H-6, H-6'); 7.29 ("d",  $^3J_{6,7} = 7.7$  Hz, 1H, H-7); 7.19 (dt,  $^4J_{5,7} = 1.2$  Hz,  $^3J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-5); 7.15 ("d",  $^3J_{6,7} = 8.1$  Hz, 1H, H-7'); 7.07 (dt,  $^4J_{5',7'} = 1.1$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 8.1$  Hz, 1H, H-5'); 5.73 ("s", 1H, H-1''); 5.40-5.23 (m, 3H, H-2'', H-3'', H-4''); 4.23-4.21 (m,  $^3J_{5'',6a''} = 2.3$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 5.4$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.3$  Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.94-3.88 (m,  $^3J_{5'',6a''} = 2.3$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 5.4$  Hz, 1H, H-5''); 2.09, 2.07, 2.00, 1.87 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 193.1$  (C-2'); 170.5, 169.9, 169.5, 169.0 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 166.9 (C-2); 141.7 (C-3); 140.3 (C-3'); 137.6 (C-7a); 133.8 (C-6); 132.9 (C-6'); 132.2 (C-7a'); 130.2 (C-4); 130.2 (C-3a'); 129.9 (C-4'); 125.2 (C-5); 123.1 (C-7); 123.1 (C-5'); 121.7 (C-3a); 111.2 (C-7'); 79.7 (C-1''); 74.8 (C-5''); 73.5 (C-2''); 67.9 (C-3''); 67.5 (C-4''); 61.8 (C-6''); 20.7, 20.6, 20.5, 20.3 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):** *m/z* (%) = 609 (10) [M<sup>+</sup>], 331 (28) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 169 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>1</sub>O<sub>9</sub>S<sub>1</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 610.13776, gefunden 610.13728.

## 6 Experimenteller Teil

### 3-(2'-Oxobenzo[b]thiophen-3'-(*E*)-yliden)-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (**104**)



Entsprechend AAV 7 werden Derivat **10** (230 mg, 0.48 mmol), 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen-2-on (**101**) (107 mg, 0.72 mmol) und Natriumacetat (161 mg, 1.92 mmol) umgesetzt. Man erhält Verbindung **104** als einen blutroten Feststoff (135 mg, 46%).

Mp 102 – 104 °C (Heptan/EtOAc).  $R_f$  0.21 (Heptan/EtOAc 1:3).

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.57 (d,  $^3J_{4,5}$  = 7.9 Hz, 1H, H-4); 8.42 (d,  $^3J_{4',5'}$  = 8.1 Hz, 1H, H-4'); 7.45 (d,  $^3J_{6',7'}$  = 8.1 Hz,

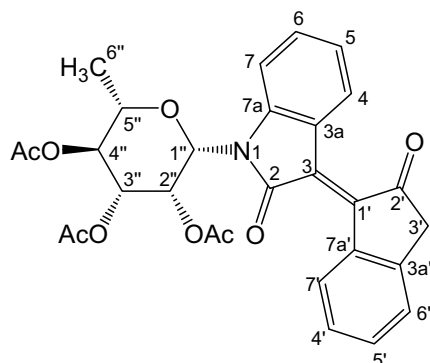
1H, H-7'); 7.38-7.29 (m,  $^3J_{6,7}$  = 7.9 Hz,  $^3J_{6',7'}$  = 8.1 Hz, 2H, H-6, H-6'); 7.27 ("d",  $^3J_{6,7}$  = 7.8 Hz, 1H, H-7); 7.19 (dt,  $^4J_{5,7}$  = 1.2 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 8.0 Hz, 1H, H-5); 7.00 (dt,  $^4J_{5',7'}$  = 1.1 Hz,  $^3J_{4',5'}$  = 8.1 Hz, 1H, H-5'); 5.93 (d,  $^3J_{1'',2''}$  = 1.5 Hz, 1H, H-1''); 5.60 (dd,  $^3J_{1'',2''}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{2'',3''}$  = 3.1 Hz, 1H, H-2''); 5.45-5.23 (m, 2H, H-3'', H-4''); 4.30-4.24 (m,  $^3J_{5'',6a''}$  = 2.3 Hz,  $^3J_{5'',6b''}$  = 5.4 Hz,  $^2J_{6a'',6b''}$  = 12.3 Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.89-3.83 (m,  $^3J_{5'',6a''}$  = 2.3 Hz,  $^3J_{5'',6b''}$  = 5.4 Hz, 1H, H-5''); 2.12, 2.09, 1.98, 1.87 (4s, 12H, 4x $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 193.1 (C-2''); 170.5, 169.7, 169.7, 169.6 (4x $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 166.1 (C-2); 142.8 (C-3); 140.3 (C-3'); 137.6 (C-7a); 133.0 (C-6); 132.8 (C-6'); 132.1 (C-7a'); 130.5 (C-4); 130.2 (C-3a'); 129.4 (C-4'); 125.1 (C-5); 123.0 (C-7); 122.6 (C-5'); 121.8 (C-3a); 113.4 (C-7'); 80.9 (C-1''); 75.7 (C-5''); 70.6 (C-2''); 69.9 (C-3''); 65.3 (C-4''); 62.3 (C-6''); 20.8, 20.8, 20.7, 20.5 (4x $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

**MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 609 (6) [ $\text{M}^+$ ], 331 (12) [ $\text{M}^+$ -Aglykon], 169 (29) [ $\text{M}^+$ -Aglykon-2HOAc-Ac<sub>2</sub>O].

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_1\text{O}_9\text{S}_1$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 610.13776, gefunden 610.13705.

### 3-[2'-Indanon-1'-(*E*)-yliden]-1-(2'',3'',4'')-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**107**)



Gemäß AAV 10A wird Isatin-*N*-Glykosid **7b** (200 mg, 0.477 mmol) mit 2-Indanon (**105**) (63 mg, 0.477 mmol) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (67  $\mu\text{L}$ , 0.477 mmol) in 30 min umgesetzt. Nach AAV 11 wird das Rohprodukt mit DMAP (64.5 mg, 0.525 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (74  $\mu\text{L}$ , 0.525 mmol) und  $\text{MsCl}$  (42  $\mu\text{L}$ , 0.525 mmol) zur

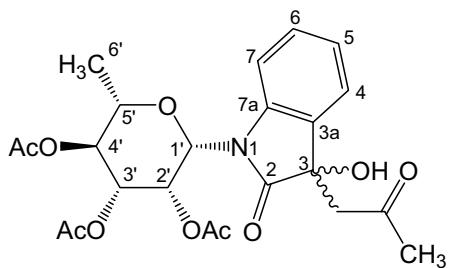
Reaktion gebracht. Nach der säulenchromatographischen Reinigung des Rohproduktes wird Verbindung **107** als

rotbrauner Feststoff (100 mg, 39 %) erhalten. Mp 96 – 99 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D + 79.74$  ( $c$  0.18,  $T$  21.6 °C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.47 (Heptan/EtOAc 1:3).  **$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.92 ("d",  $^3J_{6',7'}$  = 8.2 Hz, 2H, H-7'); 8.63 ("dd",  $^4J_{4,6}$  = 1.2 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 8.2 Hz, 1H, H-4); 7.51 (dd,  $^4J_{5,7}$  = 1.0 Hz,  $^3J_{6,7}$  = 8.0 Hz, 1H, H-7); 7.44 ("dt",  $^4J_{5',7'}$  = 1.2 Hz,  $^3J_{4',5'}$  =  $^3J_{5',6'}$  = 7.4 Hz, 1H, H-5');

7.39-7.32 (m, 2H, H-4', H-6'); 7.28 ("dt",  $^4J_{4,6} = 1.3$  Hz,  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.7$  Hz, 1H, H-6); 7.01 ("dt",  $^4J_{5,7} = 1.1$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.8$  Hz, 1H, H-5); 5.97 (d,  $^3J_{1',2''} = 1.5$  Hz, 1H, H-1''); 5.59 (dd,  $^3J_{1',2''} = 1.5$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 2.8$  Hz, 1H, H-2''); 5.27-5.16 (m,  $^3J_{2'',3''} = 2.8$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.2$  Hz, 2H, H-3'', H-4''); 3.74 (m,  $^3J_{4'',5''} = 9.4$  Hz,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz, 1H, H-5''); 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.09, 1.96, 1.85 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.36 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 203.4$  (C-2'); 170.0, 169.7, 169.7 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.0 (C-2); 142.6, 141.9, 140.3, 138.1 (C-1', C-3, C-7a, C-3a'); 132.3 (C-5'); 131.1 (C-6); 129.7 (C-7'); 128.3 (C-4); 127.4 (C-7a'); 126.9, 124.6 (C-4', C-6'); 122.3 (C-5); 122.3 (C-3a); 113.1 (C-7); 80.6 (C-1''); 74.1 (C-5''); 70.7, 70.3, 70.2 (C-2'', C-3'', C-4''); 42.6 (C-3'); 20.8, 20.8, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). **MS (EI, 70eV): m/z (%) = 533 (33) [M<sup>+</sup>], 273 (33) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 261 (32) [AglykonH], 153 (100) [M<sup>+</sup> - Aglykon-2HOAc]. HRMS (EI):** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub> ([M<sup>+</sup>]) 533.16803, gefunden 533.16815.

#### 6.4.5 Andere 3-substituierte Oxindol-N-glykoside

##### 3-Acetonyl-3-hydroxy-1-(2',3',4'-tri-O-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (111)



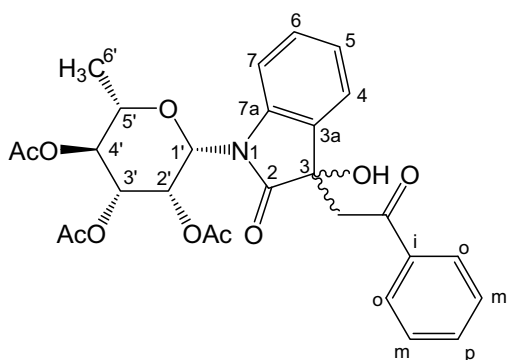
Entsprechend AAV 10A wird **7 $\beta$**  (200 mg, 0.48 mmol) in ca. 1.5 mL Aceton (**108**) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (67  $\mu$ L, 0.48 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diastereomerenmisch **111** als ein weißer Feststoff (199 mg, 87 %) im Verhältnis 3:1 erhalten. *R<sub>f</sub>* 0.15 (Heptan/ EtOAc 1:3).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (*major*)  $\delta = 7.48$  (d,  $^3J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-4); 7.30-7.18 (m, 2H, H-5, H-7); 7.01 (dt,  $^4J_{4,6} = 1.3$  Hz,  $^3J_{6,7} = 7.6$  Hz, 1H, H-6); 5.79 (d,  $^3J_{1',2'} = 1.3$  Hz, 1H, H-1'); 5.54 (dd,  $^3J_{1',2'} = 1.4$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 2.9$  Hz, 1H, H-2'); 5.27-5.13 (m,  $^3J_{2',3'} = 2.9$  Hz,  $^3J_{3',4'} = 10.2$  Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.86 (s, 1H, OH); 3.79-3.65 (m,  $^3J_{5',6'} = 6.1$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 9.5$  Hz, 1H, H-5'); 3.07, 2.87 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 17.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.12, 2.06, 1.96, 1.76 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.32 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz, 3H, H-6'). (*minor*)  $\delta = 7.49$  (d,  $^3J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-4); 7.30-7.18 (m, 2H, H-5, H-7); 7.01 (dt,  $^4J_{4,6} = 1.3$  Hz,  $^3J_{6,7} = 7.6$  Hz, 1H, H-6); 5.78 (d,  $^3J_{1',2'} = 1.3$  Hz, 1H, H-1'); 5.53 (dd,  $^3J_{1',2'} = 1.4$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 2.9$  Hz, 1H, H-2'); 5.27-5.13 (m,  $^3J_{2',3'} = 2.9$  Hz,  $^3J_{3',4'} = 10.2$  Hz, 2H, H-3', H-4'); 4.58 (s, 1H, OH); 3.79-3.65 (m,  $^3J_{5',6'} = 6.1$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 9.5$  Hz, 1H, H-5'); 3.21, 3.08 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 17.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.08, 2.06, 1.95, 1.67 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.36 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (*major*)  $\delta = 207.6$  (C(O)CH<sub>3,Acetonyl</sub>); 175.3 (C-2); 169.9, 169.9, 169.7 (3 x C(O)CH<sub>3</sub>); 140.8 (C-7a); 129.6 (C-3a); 129.2 (C-5); 123.4 (C-7); 123.2 (C-6); 114.1 (C-4); 80.6 (C-1'); 73.9 (C-5'); 73.8 (C-3); 70.4 (C-3'); 70.3 (C-4'); 70.2 (C-2'); 48.3 (CH<sub>2</sub>); 31.4 (CH<sub>3,Acetonyl</sub>); 20.7, 20.7, 20.4 (3 x C(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6'). (*minor*)  $\delta = 205.9$  (C(O)CH<sub>3,Acetonyl</sub>);

## 6 Experimenteller Teil

175.6 (C-2); 170.8, 170.8, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 141.2 (C-7a); 129.8 (C-3a); 129.4 (C-5); 123.3 (C-7); 123.1 (C-6); 114.0 (C-4); 81.0 (C-1'); 73.9 (C-5'); 73.3 (C-3); 70.4 (C-3'); 70.3 (C-4'); 70.2 (C-2'); 49.1 (CH<sub>2</sub>); 30.8 (CH<sub>3</sub>, Acetonyl); 20.7, 20.7, 20.4 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6'). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 477 (4) [M<sup>+</sup>], 459 (4) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 273 (74) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 171 (20) [M<sup>+</sup>-Zucker-OH-CH<sub>3</sub>], 153 (77) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>1</sub>O<sub>10</sub> ([M<sup>+</sup>]) 477.16160, gefunden 477.16164.

### 3-Hydroxy-3-phenacyl-1-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)oxindol (112)

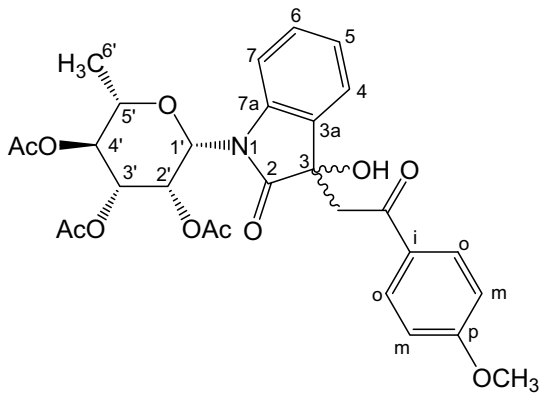


Entsprechend **AAV 10A** wird **7β** (200 mg, 0.48 mmol) in ca. 1.5 mL Acetophenon (**109**) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (67 μL, 0.48 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diastereomerenmisch **112** als ein weißer Feststoff (238 mg, 93 %) im Verhältnis 4:1 erhalten. *R<sub>f</sub>* 0.15 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR**

**(250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (*major*) δ = 7.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>o,m</sub> = 7.9 Hz, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.54 ("d", <sup>3</sup>J<sub>m,p</sub> = 7.6 Hz, 1H, H<sub>para</sub>); 7.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.41 ("t", <sup>3</sup>J<sub>o,m</sub> = <sup>3</sup>J<sub>m,p</sub> = 7.8 Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 7.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-7); 7.23 ("t", <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-5); 6.98 ("t", <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6); 5.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 1.4 Hz, H-1'); 5.59 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.26-5.21 (m, 2H, H-3', H-4'); 3.79 (s, 1H, OH); 3.78-3.66 (m, 1H, H-5'); 3.71, 3.42 (2d, <sup>2</sup>J<sub>Ha,Hb</sub> = 17.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.08, 1.98, 1.77 (3s, 9H, 3C(O)CH<sub>3</sub>); 1.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-6'). (*minor*) δ = 7.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>o,m</sub> = 7.9 Hz, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.54 ("d", <sup>3</sup>J<sub>m,p</sub> = 7.6 Hz, 1H, H<sub>para</sub>); 7.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.41 ("t", <sup>3</sup>J<sub>o,m</sub> = <sup>3</sup>J<sub>m,p</sub> = 7.8 Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 7.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-7); 7.23 ("t", <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-5); 6.98 ("t", <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6); 5.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 1.4 Hz, H-1'); 5.59 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.26-5.21 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.12, 4.08 (2d, <sup>2</sup>J<sub>Ha,Hb</sub> = 14.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.79 (s, 1H, OH); 3.78-3.66 (m, 1H, H-5'); 2.08, 1.98, 1.68 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.40 (d, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (*major*) δ = 198.5 (C(O)<sub>Phenacyl</sub>); 175.3 (C-2); 170.1, 170.0, 169.7 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 141.0 (C-7a); 136.3 (C<sub>ipso</sub>); 133.8 (C<sub>para</sub>); 129.9 (C-3a); 129.2 (C-5); 128.7, 128.7 (2xC<sub>meta</sub>); 128.3, 128.3 (2xC<sub>ortho</sub>); 123.5 (C-7); 123.1 (C-6); 114.2 (C-4); 80.7 (C-1'); 74.3 (C-3); 73.9 (C-5'); 70.5 (C-2'); 70.4 (C-3'); 70.3 (C-4'); 44.2 (CH<sub>2</sub>); 20.9, 20.8, 20.6 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6'). (*minor*) δ = 196.8 (C(O)<sub>Phenacyl</sub>); 175.7 (C-2); 171.1, 170.0, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 141.5 (C-7a); 136.1 (C<sub>ipso</sub>); 133.6 (C<sub>para</sub>); 130.1 (C-3a); 129.4 (C-5); 128.6, 128.6 (2xC<sub>meta</sub>); 128.1, 128.1 (2xC<sub>ortho</sub>); 123.3 (C-7); 123.1 (C-6); 114.0 (C-4); 81.2 (C-1'); 74.0 (C-3); 73.6 (C-5'); 70.4 (C-2'); 70.3 (C-3'); 70.1 (C-4'); 44.8 (CH<sub>2</sub>); 20.9, 20.8,

20.6 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6'). **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>1</sub>O<sub>10</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 540.18642, gefunden 540.18695.

### 3-Hydroxy-3-*p*-methoxyphenacyl-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-β-*L*-rhamnopyranosyl)oxindol (**113**)

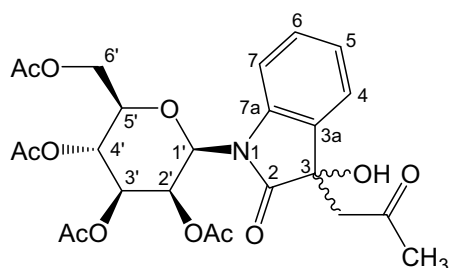


Entsprechend **AAV 10B** wird **7β** (200 mg, 0.48 mmol) und *p*-Methoxyacetophenon (**110**) (144 mg, 0.96 mmol) in ca. 1.5 mL EtOH gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (67 μL, 0.48 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diastereomerengemisch **113** als ein weißer Feststoff (260 mg, 95 %) im Verhältnis 3:1 erhalten. *R<sub>f</sub>* 0.22 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: (*major*) δ = 7.91-7.83 (m,

<sup>3</sup>*J*<sub>o,m</sub> = 7.9 Hz, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.50 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-4); 7.32 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-7); 7.22 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-5); 6.98 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6); 6.88 ("d", <sup>3</sup>*J*<sub>o,m</sub> = 7.8 Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 5.83 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.4 Hz, H-1'); 5.58 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.25-5.20 (m, 2H, H-3', H-4'); 5.00 (s, 1H, OH); 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.77-3.69 (m, 1H, H-5'); 3.59, 3.29 (2d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 16.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.08, 1.98, 1.76 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.35 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-6'). (*minor*) δ = 7.91-7.83 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>o,m</sub> = 7.9 Hz, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.50 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-4); 7.32 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-7); 7.22 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-5); 6.98 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6); 6.88 ("d", <sup>3</sup>*J*<sub>o,m</sub> = 7.8 Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 5.86 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.4 Hz, H-1'); 5.58 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.25-5.20 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.12, 4.09 (2d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 14.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.03 (s, 1H, OH); 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.77-3.69 (m, 1H, H-5'); 2.08, 1.97, 1.69 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.39 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: (*major*) δ = 197.4 (C(O)<sub>Phenacyl</sub>); 175.3 (C-2); 170.2, 170.0, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 164.1 (C<sub>para</sub>); 140.8 (C-7a); 130.8, 130.5 (2xC<sub>meta</sub>); 130.1 (C<sub>ipso</sub>); 129.5 (C-3a); 129.1 (C-5); 123.6 (C-7); 123.1 (C-6); 114.1, 113.9 (2xC<sub>ortho</sub>); 113.8 (C-4); 80.6 (C-1'); 74.5 (C-3); 73.9 (C-5'); 70.5 (C-2'); 70.4 (C-3'); 70.3 (C-4'); 55.5 (OCH<sub>3</sub>); 43.2 (CH<sub>2</sub>); 20.8, 20.7, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6'). (*minor*) δ = 195.5 (C(O)<sub>Phenacyl</sub>); 175.7 (C-2); 170.0, 170.0, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 163.9 (C<sub>para</sub>); 141.4 (C-7a); 130.8, 130.6 (2xC<sub>meta</sub>); 130.3 (C<sub>ipso</sub>); 129.3 (C-3a); 129.3 (C-5); 123.3 (C-7); 123.1 (C-6); 113.9, 113.8 (2xC<sub>ortho</sub>); 113.6 (C-4); 81.1 (C-1'); 73.9 (C-5'); 73.8 (C-3); 70.4 (C-2'); 70.4 (C-3'); 70.1 (C-4'); 55.5 (OCH<sub>3</sub>); 44.2 (CH<sub>2</sub>); 20.7, 20.6, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6'). **MS (EI, 70eV)**: *m/z* (%) = 569 (1) [M<sup>+</sup>], 551 (4) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 273 (45) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 171 (15) [M<sup>+</sup>-Zucker-H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>], 153 (53) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>1</sub>O<sub>11</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 570.19699, gefunden 570.19621.

## 6 Experimenteller Teil

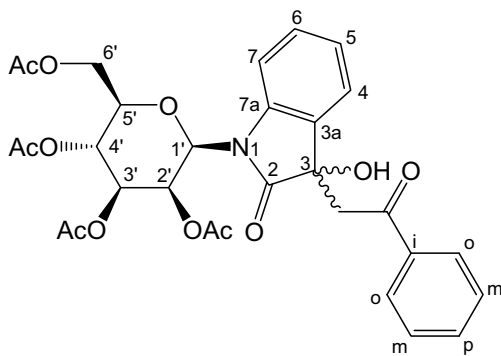
### 3-Acetyl-3-hydroxy-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)oxindol (117)



Entsprechend **AAV 10A** wird Derivat **10** (200 mg, 0.42 mmol) in ca. 1.5 mL Aceton (**108**) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (58 μL, 0.42 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diastereomerengemisch **117** als ein weißer Feststoff (124 mg, 62 %) im Verhältnis 3:1 erhalten. *R<sub>f</sub>* 0.55

(Heptan/EtOAc 1:2). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*major*) δ = 7.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-4); 7.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-7); 7.24 (dt, <sup>4</sup>J<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-5); 7.03 (dt, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6); 5.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 1.7 Hz, H-1'); 5.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 3.2 Hz, 1H, H-2'); 5.44-5.25 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.34-4.06 (m, <sup>3</sup>J<sub>5',6a'</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6b'</sub> = 5.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a',6b'</sub> = 12.4 Hz, 2H, H-6a', H-6b'); 4.14 (s, 1H, OH); 3.87 (m, <sup>3</sup>J<sub>5',6a'</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6b'</sub> = 5.3 Hz, 1H, H-5'); 3.07, 2.86 (2d, <sup>2</sup>J<sub>Ha,Hb</sub> = 17.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.16, 2.11, 2.08, 1.98 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.77 (s, 3H, CH<sub>3,Acetonyl</sub>). (*minor*) δ = 7.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-4); 7.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-7); 7.24 (dt, <sup>4</sup>J<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-5); 7.03 (dt, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6); 5.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 1.7 Hz, H-1'); 5.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 3.2 Hz, 1H, H-2'); 5.44-5.25 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.34-4.06 (m, <sup>3</sup>J<sub>5',6a'</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6b'</sub> = 5.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a',6b'</sub> = 12.4 Hz, 2H, H-6a', H-6b'); 4.14 (s, 1H, OH); 3.87 (m, <sup>3</sup>J<sub>5',6a'</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6b'</sub> = 5.3 Hz, 1H, H-5'); 3.22, 3.09 (2d, <sup>2</sup>J<sub>Ha,Hb</sub> = 17.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.16, 2.11, 2.08, 1.98 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.77 (s, 3H, CH<sub>3,Acetonyl</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*major*) δ = 207.8 (C(O)CH<sub>3,Acetonyl</sub>); 175.2 (C-2); 170.5, 170.0, 169.7, 169.6 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 140.7 (C-7a); 129.6 (C-3a); 129.3 (C-5); 123.5 (C-7); 123.3 (C-6); 114.2 (C-4); 80.7 (C-1'); 75.4 (C-5'); 73.9 (C-3); 70.5 (C-3'); 70.0 (C-2'); 65.4 (C-4'); 62.3 (C-6'); 48.3 (CH<sub>2</sub>); 31.5 (CH<sub>3,Acetonyl</sub>); 20.7, 20.7, 20.6, 20.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). (*minor*) δ = 205.9 (C(O)CH<sub>3,Acetonyl</sub>); 175.5 (C-2); 170.8, 169.7, 169.6, 169.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 141.1 (C-7a); 129.9, (C-3a); 129.4 (C-5); 123.4 (C-7); 123.3 (C-6); 114.0 (C-4); 81.1 (C-1'); 75.3 (C-3); 73.4 (C-5'); 70.1 (C-3'); 70.0 (C-2'); 65.4 (C-4'); 62.1 (C-6'); 49.0 (CH<sub>2</sub>); 30.9 (CH<sub>3,Acetonyl</sub>); 20.7, 20.7, 20.6, 20.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV): m/z (%)** = 535 (5) [M<sup>+</sup>], 517 (3) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 331 (60) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 211 (6) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc], 169 (98) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>1</sub>O<sub>12</sub>: C 56.07; H 5.46; N 2.62, gefunden: C 56.05; H 5.61, N 2.35.



3-Hydroxy-3-phenacyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (118)

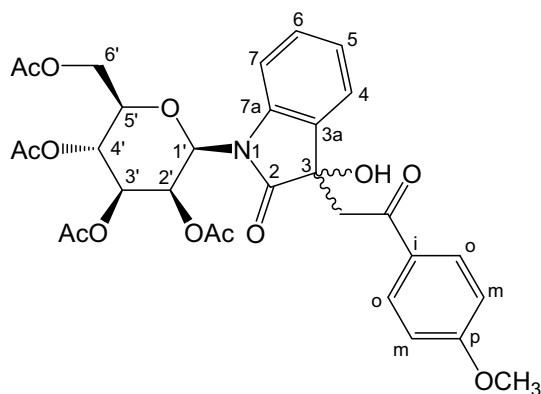
Entsprechend **AAV 10A** wird Derivat **10** (200 mg, 0.42 mmol) in ca. 1.5 mL Acetophenon (**109**) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (58  $\mu$ L, 0.42 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diastereomeregemisch **118** als ein weißer Feststoff (230 mg, 92 %) als Isomeregemisch im Verhältnis 2:1 erhalten.  $R_f$  0.42 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

(*major*)  $\delta$  = 7.85 (d,  $^3J_{o,m}$  = 7.9 Hz, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.53 ("d",  $^3J_{m,p}$  = 7.6 Hz, 1H, H<sub>para</sub>); 7.50 (d,  $^3J_{4,5}$  = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.39 ("t",  $^3J_{m,p}$  =  $^3J_{o,m}$  = 7.8 Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 7.31 (d,  $^3J_{6,7}$  = 7.5 Hz, 1H, H-7); 7.21 ("t",  $^3J_{4,5}$  = 7.6 Hz, 1H, H-5); 6.98 ("t",  $^3J_{6,7}$  = 7.6 Hz, 1H, H-7); 5.90 (d,  $^3J_{1',2'}$  = 1.4 Hz, H-1'); 5.61 (dd,  $^3J_{1',2'}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{2',3'}$  = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.41-5.29 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.64 (s, 1H, OH) 4.30-4.20 (m, 2H, H-6a', H-6b'); 3.88 (m, 1H, H-5'); 3.73, 3.45 (2d,  $^2J_{Ha,Hb}$  = 14.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.10, 2.07, 1.98, 1.76 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). (*minor*)  $\delta$  = 7.85 (d,  $^3J_{o,m}$  = 7.9 Hz, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.53 ("d",  $^3J_{m,p}$  = 7.4 Hz, 1H, H<sub>para</sub>); 7.50 (d,  $^3J_{4,5}$  = 7.7 Hz, 1H, H-4); 7.39 ("t",  $^3J_{m,p}$  =  $^3J_{o,m}$  = 7.8 Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 7.31 (d,  $^3J_{6,7}$  = 7.5 Hz, 1H, H-7); 7.21 ("t",  $^3J_{4,5}$  = 7.6 Hz, 1H, H-5); 6.98 ("t",  $^3J_{6,7}$  = 7.6 Hz, 1H, H-7); 5.93 (d,  $^3J_{1',2'}$  = 1.4 Hz, H-1'); 5.61 (dd,  $^3J_{1',2'}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{2',3'}$  = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.45-5.35 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.64 (s, 1H, OH); 4.37-4.25 (m, 2H, H-6a', H-6b'); 4.09, 4.08 (2d,  $^2J_{Ha,Hb}$  = 14.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.88 (m, 1H, H-5'); 2.14, 2.06, 2.01, 1.97 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** (*major*)  $\delta$  = 198.1 (C(O)<sub>Phenacyl</sub>); 175.3 (C-2); 170.5, 170.0, 169.7, 169.6 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 141.0 (C-7a); 136.1 (C<sub>ipso</sub>); 133.8 (C<sub>para</sub>); 129.8 (C-3a); 129.1 (C-5); 128.6, 128.6 (2xC<sub>meta</sub>); 128.2, 128.2 (2xC<sub>ortho</sub>); 123.4 (C-7); 123.1 (C-6); 114.2 (C-4); 74.1 (C-3); 80.7 (C-1'); 75.3 (C-5'); 70.5 (C-3'); 70.1 (C-2'); 65.4 (C-4'); 62.2 (C-6'); 44.4 (CH<sub>2</sub>); 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). (*minor*)  $\delta$  = 196.8 (C(O)<sub>Phenacyl</sub>); 175.7 (C-2); 171.0, 170.5, 169.7, 169.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 141.4 (C-7a); 136.0 (C<sub>ipso</sub>); 133.6 (C<sub>para</sub>); 130.1 (C-3a); 129.4 (C-5); 128.6, 128.6 (2xC<sub>meta</sub>); 128.1, 128.1 (2xC<sub>ortho</sub>); 123.3 (C-7); 123.2 (C-6); 114.0 (C-4); 73.6 (C-3); 81.2 (C-1'); 75.3 (C-5'); 70.2 (C-3'); 70.1 (C-2'); 65.7 (C-4'); 62.1 (C-6'); 44.8 (CH<sub>2</sub>); 21.0, 20.7, 20.6, 20.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV): m/z (%)** = 597 (2) [M<sup>+</sup>], 579 (3) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 331 (60) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 169 (95) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>1</sub>O<sub>12</sub>: C 60.30; H 5.23; N 2.34, gefunden: C 60.62; H 5.36; N 2.14.

## 6 Experimenteller Teil

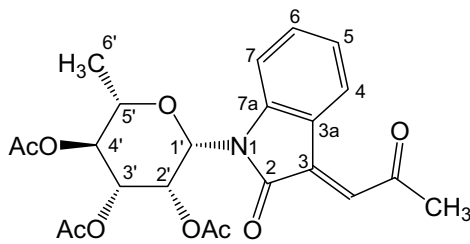
### 3-Hydroxy-3-*p*-methoxyphenacyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol

(119)



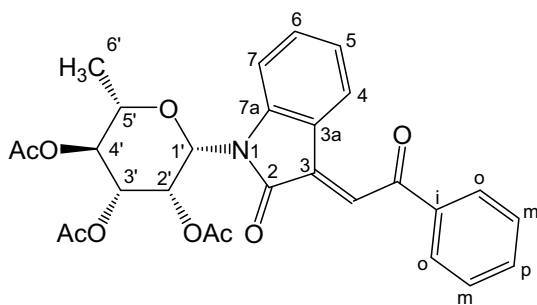
Entsprechend **AAV 10B** wird Derivat **10** (200 mg, 0.48 mmol) und *p*-Methoxyacetophenon (**110**) (126 mg, 0.84 mmol) in ca. 1.5 mL EtOH gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (66  $\mu$ L, 0.48 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diastereomerenmisch **119** als ein weißer Feststoff (250 mg, 95 %) im Verhältnis 2:1 erhalten. *R<sub>f</sub>* 0.16 (Heptan/EtOAc 1:3).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*major*)  $\delta$  = 7.89-7.83 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>o,m</sub> = 7.9 Hz, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.48 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.33 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-7); 7.22 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-5); 6.99 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6); 6.89 ("d", <sup>3</sup>*J*<sub>o,m</sub> = 7.8 Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 5.88 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.5 Hz, H-1'); 5.61 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.49-5.24 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.98 (s, 1H, OH); 4.36-4.19 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6a'</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6b'</sub> = 5.3 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>6a',6b'</sub> = 12.4 Hz, 2H, H-6a', H-6b'); 3.92-3.87 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6a'</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6b'</sub> = 5.3 Hz, 1H, H-5'); 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.60, 3.30 (2d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 17.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.15, 2.12, 1.99, 1.77 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). (*minor*)  $\delta$  = 7.89-7.83 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>o,m</sub> = 7.9 Hz, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.52 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.29 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-7); 7.22 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-5); 6.98 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6); 6.89 ("d", <sup>3</sup>*J*<sub>o,m</sub> = 7.8 Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 5.91 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.5 Hz, H-1'); 5.61 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.49-5.24 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.36-4.19 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6a'</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6b'</sub> = 5.3 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>6a',6b'</sub> = 12.4 Hz, 2H, H-6a', H-6b'); 4.03 (s, 1H, OH); 3.92-3.87 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6a'</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6b'</sub> = 5.3 Hz, 1H, H-5'); 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81, 3.62 (2d, <sup>2</sup>*J*<sub>Ha,Hb</sub> = 17.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.15, 2.08, 1.99, 1.69 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*major*)  $\delta$  = 197.5 (C(O)<sub>Phenacyl</sub>); 175.2 (C-2); 170.5, 170.2, 169.7, 169.6 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 164.2 (C<sub>para</sub>); 140.7 (C-7a); 130.8, 130.5 (2xC<sub>meta</sub>); 130.1 (C<sub>ipso</sub>); 129.5 (C-3a); 129.1 (C-5); 123.7 (C-7); 123.3 (C-6); 113.9, 113.9 (2xC<sub>ortho</sub>); 113.8 (C-4); 80.7 (C-1'); 75.4 (C-5'); 74.6 (C-3); 70.5 (C-3'); 70.1 (C-2'); 65.5 (C-4'); 62.3 (C-6'); 55.5 (OCH<sub>3</sub>); 43.2 (CH<sub>2</sub>); 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). (*minor*)  $\delta$  = 195.6 (C(O)<sub>Phenacyl</sub>); 175.6 (C-2); 170.9, 170.5, 169.7, 169.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 163.9 (C<sub>para</sub>); 141.3 (C-7a); 130.8, 130.5 (2xC<sub>meta</sub>); 130.4 (C<sub>ipso</sub>); 129.3 (C-5); 129.3 (C-3a); 123.4 (C-7); 123.2 (C-6); 114.1, 113.9 (2xC<sub>ortho</sub>); 113.9 (C-4); 81.3 (C-1'); 75.4 (C-5'); 73.9 (C-3); 70.5 (C-3'); 70.2 (C-2'); 65.5 (C-4'); 62.2 (C-6'); 55.5 (OCH<sub>3</sub>); 44.2 (CH<sub>2</sub>); 20.7, 20.6, 20.5, 20.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV): m/z (%)** = 331 (36) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 169 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>1</sub>O<sub>13</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 628.20247, gefunden 628.20210.

3-Aceton-(*E*)-yliden-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (114)

Entsprechend AAV 11 werden Derivat **111** (225 mg, 0.47 mmol) und DMAP (58 mg, 0.52 mmol) in ca. 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und anschließend mit Et<sub>3</sub>N (73  $\mu$ L, 0.52 mmol) und MsCl (41  $\mu$ L, 0.52 mmol) zur Reaktion gebracht. Man erhält Verbindung **114** als einen orangen

Feststoff (183 mg, 85%). Mp 66 – 68 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D +96.53$  (*c* 0.31, *T* 21.4 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.41 (Heptan/EtOAc 1:2). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.47 ("d", <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-4); 7.48 ("d", <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7); 7.31 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-6); 7.15 (s, 1H, CH<sub>Acetonyliden</sub>); 7.01 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-5); 5.88 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-1'); 5.55 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.26-5.19 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3',4'</sub> = 10.2 Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.74 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 9.5 Hz, 1H, H-5'); 2.46 (s, 3H, CH<sub>3,Acetonyliden</sub>); 2.08, 1.97, 1.81 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.34 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 6.1 Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 198.2 (C(O)CH<sub>3,Acetonyliden</sub>); 169.9, 169.6, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.2 (C-2); 143.3 (C-3); 134.0 (C-7a); 132.2 (C-6); 128.3 (CH<sub>Acetonyliden</sub>); 127.6 (C-4); 123.0 (C-5); 120.2 (C-3a); 113.7 (C-7); 80.4 (C-1'); 73.9 (C-5'); 70.5 (C-2'); 70.2 (C-3'); 70.1 (C-4'); 32.2 (CH<sub>3,Acetonyliden</sub>); 20.7, 20.7, 20.4 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6'). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 521 (12) [M<sup>+</sup>], 273 (24) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 153 (59) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>1</sub>O<sub>9</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 522.17586, gefunden 522.17554.

3-Phenac-(*E*)-yliden-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (115)

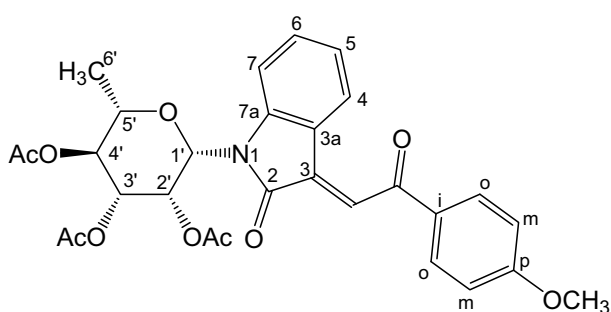
Entsprechend AAV 11 werden Derivat **112** (200 mg, 0.37 mmol) und DMAP (50 mg, 0.41 mmol) in ca. 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und anschließend mit Et<sub>3</sub>N (57  $\mu$ L, 0.41 mmol) und MsCl (32  $\mu$ L, 0.41 mmol) zur Reaktion gebracht. Man erhält Verbindung **115** als einen orangen Feststoff (137 mg, 71 %). Mp 74 – 76 °C (Heptan/

EtOAc);  $[\alpha]_D +115.89$  (*c* 0.55, *T* 22.4 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.21 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.22 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4); 8.08-8.05 (m, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.83 (s, 1H, CH<sub>Phenacyliden</sub>); 7.61 ("t", <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 7.53-7.47 (m, 1H, H<sub>para</sub>); 7.48 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-7); 7.30 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6); 6.98 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-5); 5.94 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.4 Hz, H-1'); 5.59 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.29-5.17 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>2',3'</sub> = 3.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3',4'</sub> = 10.1 Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.80-3.71 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 6.1 Hz,

## 6 Experimenteller Teil

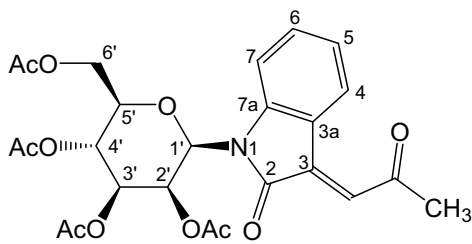
$^3J_{4',5'} = 9.4$  Hz, 1H, H-5'); 2.09, 1.97, 1.84 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.35 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 191.1$  (C(O)<sub>Phenacyliden</sub>); 169.9, 169.7, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 166.9 (C-2); 143.2 (C-3); 137.4 (C<sub>ipso</sub>); 135.2 (C-7a); 133.9 (C<sub>para</sub>); 131.9 (C-6); 128.9, 128.9 (2xC<sub>meta</sub>); 128.8, 128.8 (2xC<sub>ortho</sub>); 127.2 (CH<sub>Phenacyliden</sub>); 127.1 (C-4); 122.9 (C-5); 120.2 (C-3a); 113.9 (C-7); 80.4 (C-1'); 74.0 (C-5'); 70.6 (C-3'); 70.4 (C-2'); 70.1 (C-4'); 20.8, 20.7, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6'). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 395 (12) [M<sup>+</sup>], 273 (20) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 153 (35) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>O<sub>9</sub> ([M<sup>+</sup>]) 459.15238, gefunden 459.15221.

### 3-*p*-Methoxyphenac-(*E*)-yliden-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (116)



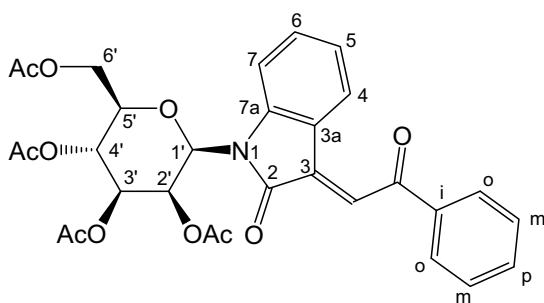
Entsprechend **AAV 11** werden **113** (210 mg, 0.37 mmol) und DMAP (50 mg, 0.41 mmol) in ca. 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und anschließend mit Et<sub>3</sub>N (57  $\mu$ l, 0.41 mmol) und MsCl (32  $\mu$ l, 0.41 mmol) zur Reaktion gebracht. Man erhält Verbindung **116** als einen orangen Feststoff (163 mg, 80 %).

Mp 87 – 90 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D +109.35$  (*c* 0.24, *T* 22.8 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.45 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 8.22$  (d,  $^3J_{4,5} = 7.9$  Hz, 1H, H-4); 8.08-8.05 (m, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.83 (s, 1H, CH<sub>Phenacyliden</sub>); 7.61 ("t",  $^3J_{o,m} = 7.8$  Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 7.53-7.47 (m, 1H, H<sub>para</sub>); 7.48 (d,  $^3J_{6,7} = 7.6$  Hz, 1H, H-7); 7.30 (dt,  $^4J_{4,6} = 1.2$  Hz,  $^3J_{6,7} = 7.6$  Hz, 1H, H-6); 6.98 (dt,  $^4J_{5,7} = 1.2$  Hz,  $^3J_{4,5} = 7.8$  Hz, 1H, H-5); 5.94 (d,  $^3J_{1',2'} = 1.4$  Hz, H-1'); 5.59 (dd,  $^3J_{1',2'} = 1.5$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 3.0$  Hz, 1H, H-2'); 5.29-5.17 (m,  $^3J_{2',3'} = 3.0$  Hz,  $^3J_{3',4'} = 10.1$  Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.80-3.71 (m,  $^3J_{5',6'} = 6.1$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 9.4$  Hz, 1H, H-5'); 2.09, 1.97, 1.84 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.35 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 189.6$  (C(O)<sub>Phenacyliden</sub>); 169.9, 169.7, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.0 (C-2); 164.3 (C<sub>para</sub>); 142.9 (C-3); 134.3 (C<sub>ipso</sub>); 135.2 (C-7a); 131.5 (C-6); 131.3, 131.3 (2xC<sub>meta</sub>); 128.0 (CH<sub>Phenacyliden</sub>); 126.9 (C-4); 122.9 (C-5); 120.3 (C-3a); 114.1, 114.1 (2xC<sub>ortho</sub>); 113.8 (C-7); 80.4 (C-1'); 74.0 (C-5'); 70.6 (C-3'); 70.4 (C-2'); 70.1 (C-4'); 55.6 (OCH<sub>3</sub>); 20.8, 20.8, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6'). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 551 (30) [M<sup>+</sup>], 273 (61) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 153 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>1</sub>O<sub>10</sub> ([M<sup>+</sup>]) 551.17860, gefunden 551.17748.

3-Aceton-(*E*)-yliden-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (**120**)

Entsprechend **AAV 11** werden Derivat **117** (200 mg, 0.41 mmol) und DMAP (55 mg, 0.45 mmol) in ca. 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und anschließend mit  $\text{Et}_3\text{N}$  (63  $\mu\text{L}$ , 0.45 mmol) und  $\text{MsCl}$  (35  $\mu\text{L}$ , 0.45 mmol) zur Reaktion gebracht. Man erhält Verbindung **120** als einen orangen

Feststoff (173 mg, 89 %). Mp 87 – 88 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D - 70.87$  ( $c$  0.29,  $T$  22.0 °C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.21 (Heptan/EtOAc 1:3).  **$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.47 (d,  $^3J_{4,5}$  = 8.0 Hz, 1H, H-4); 7.46 (d,  $^3J_{6,7}$  = 7.6 Hz, 1H, H-7); 7.31 (dt,  $^4J_{4,6}$  = 1.2 Hz,  $^3J_{6,7}$  = 7.6 Hz, 1H, H-6); 7.16 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Acetonyliden}}$ ); 7.02 (dt,  $^4J_{5,7}$  = 1.1 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 7.9 Hz, 1H, H-5); 5.92 (d,  $^3J_{1',2'}$  = 1.5 Hz, 1H, H-1'); 5.57 (dd,  $^3J_{1',2'}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{2',3'}$  = 3.1 Hz, 1H, H-2'); 5.43-5.26 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.33-4.19 (m,  $^3J_{5',6a'}$  = 2.3 Hz,  $^3J_{5',6b'}$  = 5.4 Hz,  $^2J_{6a',6b'}$  = 12.3 Hz, 2H, H-6a', H-6b'); 3.90-3.84 (m,  $^3J_{5',6a'}$  = 2.4 Hz,  $^3J_{5',6b'}$  = 5.4 Hz, 1H, H-5'); 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{\text{Acetonyliden}}$ ); 2.10, 2.08, 1.97, 1.82 (4s, 12H, 4x $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 198.3 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3_{\text{Acetonyliden}}$ ); 170.5 (C-2); 169.7, 169.6, 169.6, 169.6 (4x $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 167.3 (C-3); 143.2 (C-7a); 134.0 (C-3a); 132.2 (C-6); 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Acetonyliden}}$ ); 127.8 (C-4); 123.2 (C-5); 113.7 (C-7); 80.6 (C-1'); 75.5 (C-5'); 70.5 (C-3'); 70.0 (C-4'); 65.3 (C-2'); 62.2 (C-6'); 32.3 ( $\text{CH}_3_{\text{Acetonyliden}}$ ); 20.7, 20.7, 20.6, 20.5 (4x $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ). **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_{11}\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 540.14818, gefunden 540.14763.

3-Phenac-(*E*)-yliden-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (**121**)

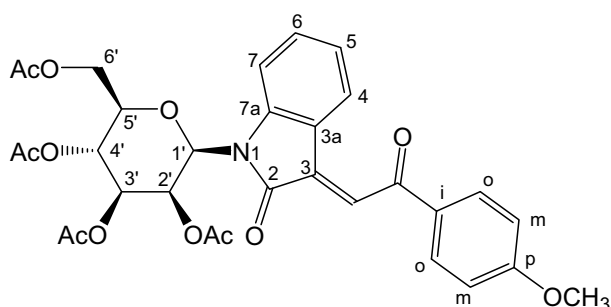
Entsprechend **AAV 11** werden Derivat **118** (200 mg, 0.33 mmol) und DMAP (45 mg, 0.37 mmol) in ca. 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und anschließend mit  $\text{Et}_3\text{N}$  (51  $\mu\text{L}$ , 0.37 mmol) und  $\text{MsCl}$  (29  $\mu\text{L}$ , 0.37 mmol) zur Reaktion gebracht. Man erhält Verbindung **121** als einen orangen Feststoff (143 mg, 75 %). Mp 80 – 82 °C

(Heptan/EtOAc).  $[\alpha]_D - 84.44$  ( $c$  0.52,  $T$  22.8 °C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.21 (Heptan/EtOAc 1:3).  **$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.23 (d,  $^3J_{4,5}$  = 7.5 Hz, 1H, H-4) 8.08 (d,  $^3J_{o,m}$  = 7.9 Hz, 2H, 2x $\text{H}_{\text{ortho}}$ ); 7.85 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Phenacyliden}}$ ) 7.59 ("d",  $^3J_{m,p}$  = 7.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{para}}$ ); 7.53 ("t",  $^3J_{o,m}$  =  $^3J_{m,p}$  = 7.8 Hz, 2H, 2x $\text{H}_{\text{meta}}$ ); 7.44 (d,  $^3J_{6,7}$  = 7.8 Hz, 1H, H-7); 7.28 (dt,  $^4J_{5,7}$  = 1.1 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 7.6 Hz, 1H, H-5); 6.99 (dt,  $^4J_{4,6}$  = 1.2 Hz,  $^3J_{6,7}$  = 7.8 Hz, 1H, H-6); 5.98 (d,  $^3J_{1',2'}$  = 1.5 Hz, H-1'); 5.61 (dd,  $^3J_{1',2'}$  = 1.6 Hz,  $^3J_{2',3'}$  = 3.0 Hz, 1H, H-2'); 5.48-5.28 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.35-4.27 (m,  $^3J_{5',6a'}$  = 2.5 Hz,  $^3J_{5',6b'}$  = 5.1 Hz,  $^2J_{6a',6b'}$  = 12.4 Hz, 2H, H-6a', H-6b'); 3.93-3.86 (m,  $^3J_{5',6a'}$  = 2.6 Hz,

## 6 Experimenteller Teil

$^3J_{5',6b'} = 5.1$  Hz, 1H, H-5'); 2.11, 2.09, 1.99, 1.84 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 191.1$  (C(O)<sub>Phenacyliden</sub>); 170.5, 169.7, 169.6, 169.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 166.9 (C-2); 143.1 (C-3); 137.4 (C<sub>ipso</sub>); 135.1 (C<sub>para</sub>); 133.9 (C-7a); 132.6 (C-5); 131.8 (CH<sub>Phenacyliden</sub>); 128.9, 128.8 (2xC<sub>meta</sub>); 128.8, 128.7 (2xC<sub>ortho</sub>); 127.1 (C-7); 123.1 (C-6); 120.2 (C-3a); 113.9 (C-4); 80.5 (C-1'); 75.5 (C-5'); 70.6 (C-3'); 70.1 (C-2'); 65.4 (C-4'); 62.2 (C-6'); 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (4 x C(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV): m/z (%) = 579** (16) [M<sup>+</sup>], 331 (54) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 211 (7) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc], 169 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>1</sub>O<sub>11</sub> ([M<sup>+</sup>]) 579.17351, gefunden 579.17335.

### 3-*p*-Methoxyphenac-(*E*)-yliden-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (122)

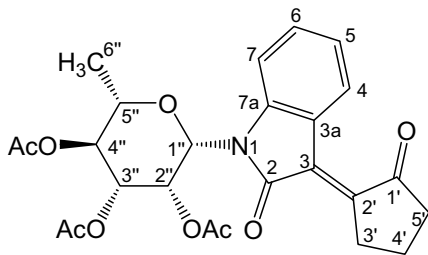


Entsprechend **AAV 11** werden Derivat **119** (207 mg, 0.33 mmol) und DMAP (45 mg, 0.37 mmol) in ca. 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und anschließend mit Et<sub>3</sub>N (51  $\mu$ L, 0.37 mmol) und MsCl (29  $\mu$ L, 0.37 mmol) zur Reaktion gebracht. Man erhält Verbindung **122** als einen orangen

Feststoff (156 mg, 78 %). Mp 90-92 °C (Heptan/EtOAc).  $[\alpha]_D - 121.97$  (*c* 0.23, *T* 23.2 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> 0.38 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 8.14$  (d,  $^3J_{4,5} = 7.5$  Hz, 1H, H-4); 8.05 (d,  $^3J_{o,m} = 7.9$  Hz, 2H, 2xH<sub>ortho</sub>); 7.81 (s, 1H, CH<sub>Phenacyliden</sub>); 7.47 (d,  $^3J_{6,7} = 7.8$  Hz, 1H, H-7); 7.27 (dt,  $^4J_{5,7} = 1.2$  Hz,  $^3J_{4,5} = 7.6$  Hz, 1H, H-5); 6.97 ("d",  $^3J_{o,m} = 7.8$  Hz, 2H, 2xH<sub>meta</sub>); 6.85 (dt,  $^4J_{4,6} = 1.1$  Hz,  $^3J_{6,7} = 7.8$  Hz, 1H, H-6); 5.97 (d,  $^3J_{1',2'} = 1.5$  Hz, H-1'); 5.60 (dd,  $^3J_{1',2'} = 1.6$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 3.0$  Hz, 1H, H-2'); 5.41-5.28 (m, 2H, H-3', H-4'); 4.28-4.13 (m,  $^3J_{5',6a'} = 2.5$  Hz,  $^3J_{5',6b'} = 5.1$  Hz,  $^2J_{6a',6b'} = 12.4$  Hz, 2H, H-6a', H-6b'); 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.93-3.86 (m,  $^3J_{5',6a'} = 2.6$  Hz,  $^3J_{5',6b'} = 5.1$  Hz, 1H, H-5'); 2.11, 2.08, 1.98, 1.83 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 189.6$  (C(O)<sub>Phenacyliden</sub>); 170.5, 169.7, 169.6, 169.6 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 166.9 (C-2); 164.3 (C<sub>para</sub>); 142.8 (C-3); 134.2 (C<sub>ipso</sub>); 134.2 (C-7a); 131.4 (C-5); 131.3, 130.4 (2xC<sub>meta</sub>); 128.2 (CH<sub>Phenacyliden</sub>); 126.9 (C-7); 122.9 (C-6); 120.3 (C-3a); 114.1, 113.8 (2xC<sub>ortho</sub>); 113.9 (C-4); 80.5 (C-1'); 75.5 (C-5'); 70.6 (C-3'); 70.0 (C-2'); 65.3 (C-4'); 62.2 (C-6'); 55.5 (OCH<sub>3</sub>); 20.7, 20.7, 20.6, 20.4 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV): m/z (%) = 609** (15) [M<sup>+</sup>], 331 (29) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 211 (7) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc], 169 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>1</sub>O<sub>12</sub> ([M<sup>+</sup>]) 609.18408, gefunden 609.18389.

3-(1'-Oxocyclopent-2'-(*E*)-yliden)-1-(2'',3'',4'')-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol

(126)

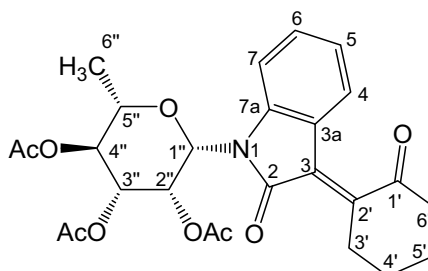


Entsprechend **AAV 10A** wird das Derivat **7 $\beta$**  (200 mg, 0.42 mmol) in ca. 1.5 mL Cyclopentanon (**123**) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (58  $\mu$ L, 0.42 mmol) versetzt. Es wird auf die Isolierung des Diastereomerengemisches verzichtet. Der eingegangene Rückstand

wird nach **AAV 11** mit DMAP (56 mg, 0.46 mmol) versetzt und in ca. 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Anschließend wird Et<sub>3</sub>N (64  $\mu$ L, 0.46 mmol) und MsCl (36  $\mu$ L, 0.46 mmol) dazu getropft. Man erhält Verbindung **126** als einen gelborangen Feststoff (55 mg, 24 %). Mp 74 – 76 °C (Heptan/EtOAc). *R<sub>f</sub>* 0.49 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.86 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4); 7.51 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-7); 7.28 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-5); 7.02 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-6); 5.93 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-1''); 5.55 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2''); 5.25-5.18 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 10.0 Hz, 2H, H-3'', H-4''); 3.79-3.69 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 9.4 Hz, 1H, H-5''); 2.08, 1.97, 1.81 (3s, 9H, 3x C(O)CH<sub>3</sub>); 2.16-1.77 (m, 6H, 3x CH<sub>2</sub>); 1.34 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 209.3 (C-1'); 169.9, 169.8, 169.7 (3x C(O)CH<sub>3</sub>); 167.9 (C-2); 145.9 (C-3); 141.7 (C-7a); 131.0 (C-5); 127.5 (C-7); 123.6 (C-3a); 122.7 (C-6); 121.2 (C-2'); 113.1 (C-4); 80.4 (C-1''); 74.1 (C-5''); 70.7 (C-2''); 70.4 (C-3''); 70.3 (C-4''); 39.8, 31.7 (2x CH<sub>2</sub>); 20.8, 20.8, 20.5 (3x C(O)CH<sub>3</sub>); 19.9 (CH<sub>2</sub>); 17.7 (C-6''). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 485 (2) [M<sup>+</sup>], 273 (2) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 153 (6) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>1</sub>O<sub>9</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 508.1578, gefunden 508.1580.

3-(1'-Oxocyclohex-2'-(*E*)-yliden)-1-(2'',3'',4'')-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol

(127)



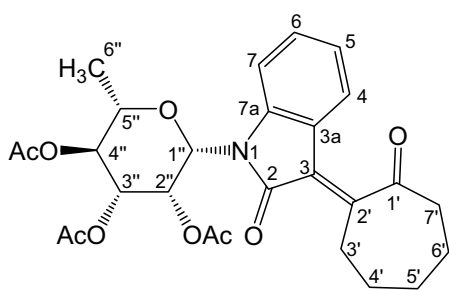
Entsprechend **AAV 10A** werden Derivat **7 $\beta$**  (240 mg, 0.47 mmol) und Et<sub>3</sub>N (67  $\mu$ L, 0.48 mmol) in ca. 1.5 mL Cyclohexanon (**124**) zur Reaktion gebracht. Gemäß **AAV 11** wird anschließend das Diastereomerengemisch mit DMAP (58 mg, 0.52 mmol) in ca. 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit Et<sub>3</sub>N

(73  $\mu$ L, 0.52 mmol) und MsCl (41  $\mu$ L, 0.52 mmol) versetzt. Man erhält Verbindung **127** als einen gelborangen Feststoff (43 mg, 18 %). Mp 88 – 90 °C (Heptan/EtOAc). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +90.45 (*c* 1.08, *T* 21.4 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.55 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.48 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-4); 7.35 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7); 7.19 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-5); 6.88 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6); 5.91 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-1''); 5.54 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2''); 5.23-5.19 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 10.0 Hz,

## 6 Experimenteller Teil

2H, H-3'', H-4''); 3.76-3.69 (m,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.4$  Hz, 1H, H-5''); 2.08, 1.97, 1.83 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.85-1.67 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>); 1.32 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 206.7$  (C-1'); 170.0, 169.7, 169.7 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.0 (C-2); 153.3 (C-3); 140.3(C-7a); 129.2 (C-5); 122.9 (C-3a); 122.3 (C-7); 121.3 (C-2'); 120.5 (C-6); 113.5 (C-4); 80.0 (C-1''); 74.0 (C-5''); 70.8 (C-2''); 70.5 (C-3''); 70.2 (C-4''); 31.9, 29.7, 27.1, 26.6 (4xCH<sub>2</sub>); 20.9, 20.8, 20.5(3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 499 (20) [M<sup>+</sup>], 273 (32) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 153 (86) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>1</sub>O<sub>9</sub> [M]<sup>+</sup> 499.18373, gefunden 499.18368.

### 3-(1'-Oxocyclohept-2'-(E)-yliden)-1-(2'',3'',4''-tri-O-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (128)

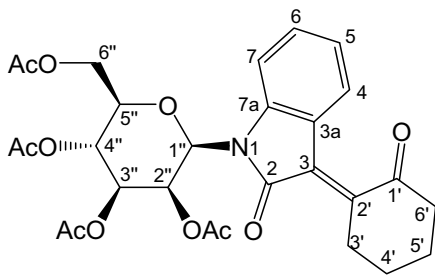


Entsprechend **AAV 10A** wird Derivat **7 $\beta$**  (200 mg, 0.42 mmol) in ca. 1.5 mL Cycloheptanon (**125**) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (58  $\mu$ L, 0.42 mmol) versetzt. Es wird auf die Isolierung des Diastereomerenmischtes verzichtet. Der eingeeengte Rückstand wird nach **AAV 11** mit DMAP (56 mg, 0.46 mmol) versetzt und in ca. 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Anschließend wird

Et<sub>3</sub>N (64  $\mu$ L, 0.46 mmol) und MsCl (36  $\mu$ L, 0.46 mmol) dazu getropft. Man erhält Verbindung **128** als einen gelborangen Feststoff (56 mg, 23%). Mp 100 – 103°C (Heptan/EtOAc). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 51.61 (*c* 0.13, *T* 23.0 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> 0.28 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 8.77$  (d,  $^3J_{4,5} = 7.7$  Hz, 1H, H-4); 7.51 (d,  $^3J_{6,7} = 7.9$  Hz, 1H, H-7); 7.37 ("t",  $^3J_{4,5} = 7.8$  Hz, 1H, H-5); 7.01 ("t",  $^3J_{6,7} = 7.9$  Hz, 1H, H-6); 5.91 (d,  $^3J_{1'',2''} = 1.3$  Hz, 1H, H-1''); 5.57 (dd,  $^3J_{1'',2''} = 1.4$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.0$  Hz, 1H, H-2''); 5.23-5.19 (m,  $^3J_{2'',3''} = 3.1$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.0$  Hz, 2H, H-3'', H-4''); 3.78-3.69 (m, 1H, H-5''); 2.09, 2.08, 1.97 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.85-1.67 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>); 1.34 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 195.9$  (C-1'); 170.4, 170.0, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 167.1 (C-2); 143.9 (C-3); 141.8(C-7a); 131.4 (C-5); 129.2 (C-3a); 129.1 (C-7); 123.1 (C-2'); 120.6 (C-6); 114.0 (C-4); 80.9 (C-1''); 74.1 (C-5''); 70.6 (C-2''); 70.4 (C-3''); 70.3 (C-4''); 31.9, 31.8, 30.3, 29.7, 22.7 (5xCH<sub>2</sub>); 20.8, 20.8, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 273 (22) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 153 (62) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>1</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> 514.20716, gefunden 514.20676.



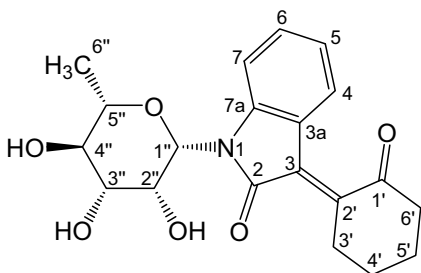
### 3-(1'-Oxocyclohex-2'-(*E*)-yliden)-1-(2'',3'',4'',6'')-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)oxindol (**129**)



Entsprechend **AAV 10A** wird Derivat **10** (190 mg, 0.33 mmol) in ca. 1.5 mL Cyclohexanon (**124**) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (58  $\mu$ L, 0.42 mmol) versetzt. Gemäß **AAV 11** wird das Diastereomerengemisch anschließend in ca. 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit DMAP (45 mg, 0.37 mmol), Et<sub>3</sub>N (51  $\mu$ L, 0.37 mmol) und MsCl (29  $\mu$ L, 0.37 mmol) zur Reaktion

gebracht. Man erhält Verbindung **129** als einen orangen Feststoff (61 mg, 33 %). Mp 91 – 93 °C (Heptan/EtOAc).  $[\alpha]_D - 73.59$  (*c* 0.87, *T* 21.5 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> 0.41 (Heptan/ EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.60 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-4); 7.45 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-7); 7.18 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-5); 6.89 (dt, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-6); 5.95 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-1''); 5.61 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2''); 5.42-5.36 (m, 2H, H-3'', H-4''); 4.26-4.18 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6a''</sub> = 2.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6b''</sub> = 5.1 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>6a'',6b''</sub> = 12.4 Hz, 2H, H-6a'', H-6b''); 3.89-3.83 (m, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6a''</sub> = 2.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6b''</sub> = 5.2 Hz, 1H, H-5''); 2.13, 2.09, 2.08, 1.97 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.85-1.77 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 209.7 (C-1'); 176.7 (C-2), 170.7, 169.7, 169.6, 169.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 142.8 (C-3); 132.9 (C-7a); 129.1 (C-2'); 126.3 (C-5); 125.0 (C-7); 125.0 (C-3a); 122.6 (C-6); 114.4 (C-4); 80.0 (C-1''); 75.3 (C-5''); 70.7 (C-3''); 70.1 (C-2''); 64.9 (C-4''); 61.6 (C-6''); 41.8, 31.9, 27.1, 22.7 (4xCH<sub>2</sub>); 20.7, 20.7, 20.5, 20.4 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>1</sub>O<sub>11</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 558.19699, gefunden 558.19627.

### 3-(1'-Oxocyclohex-2'-(*E*)-yliden)-1-( $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol (**130**)



Gemäß **AAV 12** werden Derivat **127** (200 mg, 0.40 mmol) und Acetylchlorid (0.15 mL, 2.102 mmol) in 20 mL trockenem Methanol umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt Verbindung **130** als einen gelborangen Feststoff (67 mg, 45 %). Mp 118 – 120 °C (CHCl<sub>3</sub>/EtOH). *R*<sub>f</sub> 0.21 (CHCl<sub>3</sub>/EtOH

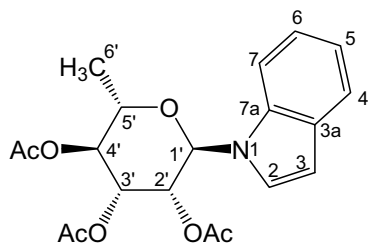
5:1) erhalten. **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.52 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4); 7.10 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, H-7); 6.92-6.87 (m, 2H, H-5, H-6); 5.54 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 1.4 Hz, H-1'); 4.99 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2',OH</sub> = 4.8 Hz, 1H, OH<sub>(2')</sub>); 4.93 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4',OH</sub> = 4.7 Hz, 1H, OH<sub>(4')</sub>); 4.84 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>3',OH</sub> = 5.1 Hz, 1H, OH<sub>(3')</sub>); 3.79 (m, 1H, H-2'); 3.48-3.39 (m, 1H, H-3'); 3.37-3.34 (m, 2H, H-4', H-5'); 2.44-2.37, 2.37-2.30, 1.94-1.89, 1.28-1.27 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>); 1.26 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 196.7 (C-1'); 174.9 (C-2); 151.1 (C-3); 143.2 (C-7a); 135.7 (C-5); 128.2

## 6 Experimenteller Teil

(C-3a); 126.8 (C-7); 122.1 (C-2'); 121.3 (C-6); 114.8 (C-4); 82.4 (C-1''); 75.3 (C-5''); 73.3 (C-2''); 72.1 (C-3''); 71.5 (C-4''); 37.8, 37.8, 25.7, 22.7 (C-3', C-4', C-5', C-6'); 18.2 (C-6'').

### 6.4.6 Fluorierte Pyrazolyndol-*N*-glykoside

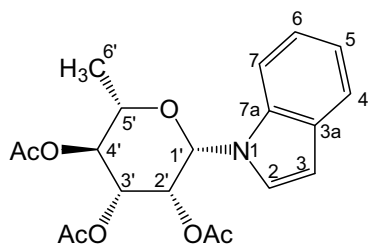
#### 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)indol (**155 $\alpha$** )



Gemäß **AAV 2** wird Indolin-*N*-glykosid **154** ( $\alpha/\beta = 1:3$ , 2 g, 5.11 mmol) mittels DDQ (1.3 g, 5.62 mmol) zum entsprechenden Indol-*N*-glykosid **155** ( $\alpha/\beta = 1:3$ , 1.75 g, 86 %) umgesetzt. Wiederholte säulenchromatographische Trennung (Heptan/EtOAc, 8:1  $\rightarrow$  4:1) ergibt **155 $\alpha$**  und **155 $\beta$**  als weißen Feststoff.

Mp 147 – 149 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D - 121.90$  ( $c$  0.61,  $T$  23.1 °C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.20 (Heptan/EtOAc 2:1).  **$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.62$  (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H, H-4/ H-7); 7.61 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, H-4/ H-7); 7.49 (d,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz, 1H, H-2); 7.23 ("t",  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, H-5/ H-6); 7.16 ("t",  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, H-5/ H-6); 6.61 (d,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz, 1H, H-3); 6.04 (t,  $^3J_{1,2'} = ^3J_{2,3'} = 3.0$  Hz, 1H, H-2'); 5.88 (d,  $^3J_{1,2'} = 2.7$  Hz, 1H, H-1'); 5.46 (dd,  $^3J_{2,3'} = 3.3$  Hz,  $^3J_{3,4'} = 9.0$  Hz, 1H, H-3'); 5.23 (t,  $^3J_{3,4'} = ^3J_{4,5'} = 8.8$  Hz, 1H, H-4'); 3.57 (dq,  $^3J_{5',6'} = 6.4$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 8.5$  Hz, 1H, H-5'); 2.15, 2.10, 2.04 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.26 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.4$  Hz, 3H, H-6').  **$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 170.3$ , 169.6, 169.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 136.5, 128.9 (C-3a, C-7a); 124.8, 122.4, 120.8, 120.6, 111.4, 103.9 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7); 81.5 (C-1'); 70.3, 70.0, 68.4, 67.7 (C-2', C-3', C-4', C-5'); 20.5, 20.5, 20.4 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 16.8 (C-6'). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 389 (63) [ $\text{M}^+$ ], 273 (46) [ $\text{M}^+$ -Aglykon], 153 (89) [ $\text{M}^+$ -Aglykon-2HOAc], 117 (52) [AglykonH]. **HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7$  ( $[\text{M}^+]$ ) 389.14690, gefunden 389.14655.

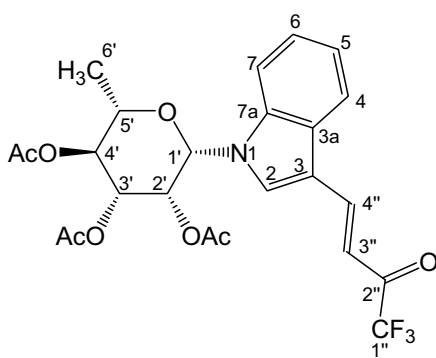
#### 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indol (**155 $\beta$** )



(siehe Derivat **155 $\alpha$** ). Mp 54 – 56 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D - 24.20$  ( $c$  0.68,  $T$  23.1 °C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.15 (Heptan/EtOAc 2:1).  **$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.58$  (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, H-4/ H-7); 7.40 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H, H-4/ H-7); 7.24 (d,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz, 1H, H-2); 7.21 ("dt",  $^4J = 1.2$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H, H-5/ H-6); 7.11 ("dt",  $^4J = 1.1$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H, H-5/ H-6); 6.51 (d,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz, 1H, H-3); 5.82 (d,  $^3J_{1,2'} = 1.1$  Hz, 1H, H-1'); 5.55 (dd,  $^3J_{1,2'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{2,3'} = 2.7$  Hz, 1H, H-2'); 5.31 – 5.18 (m,  $^3J_{2,3'} = 2.8$  Hz,

$^3J_{3',4'} = 10.2$  Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.86 – 3.73 (m,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 9.2$  Hz, 1H, H-5'); 2.10, 2.01, 1.98 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.36 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 170.1, 169.9, 169.5$  (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 135.1, 128.6 (C-3a, C-7a); 125.1, 122.0, 121.0, 120.3, 109.7, 103.1 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7); 82.0 (C-1'); 73.7, 71.3, 70.1, 69.8 (C-2', C-3', C-4', C-5'); 20.8, 20.7, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6'). **MS (EI, 70eV): m/z (%) = 389 (59) [M<sup>+</sup>], 273 (26) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 153 (75) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc], 117 (40) [AglykonH]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub> ([M<sup>+</sup>]) 389.14690, gefunden 389.14646.**

**1-(2',3',4'-Tri-O-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)-3-(trans-1'',1'',1''-trifluor-but-3''-en-2''-on-4''-yl)indol (159 $\beta$ )**

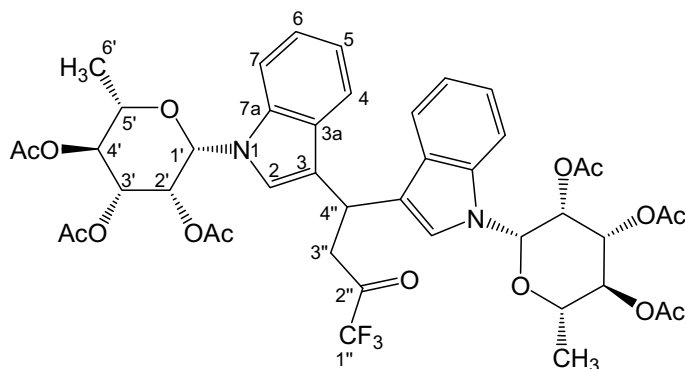


Gemäß AAV 13 werden Indolglykosid **155 $\beta$**  (1.1 g, 2.82 mmol) und Verbindung **158** (1.9 g, 11.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt Verbindung **159 $\beta$**  als gelben Feststoff (890 mg, 62 %) und **160** als schwach gelben Feststoff (280 mg, 22 %). Mp 183 – 184 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D +142.32$  (*c* 0.63, *T* 21.7 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.49 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta =$

8.16 (d,  $^3J_{3'',4''} = 15.6$  Hz, 1H, H-4''); 7.92-7.85 (m, 1H, Ar); 7.80 (s, 1H, H-2); 7.46-7.38 (m, 1H, Ar); 7.37-7.29 (m, 2H, Ar); 6.98 (d,  $^3J_{3'',4''} = 15.6$  Hz, 1H, H-3''); 5.87 (d,  $^3J_{1',2'} = 1.2$  Hz, 1H, H-1'); 5.58 (dd,  $^3J_{1',2'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 2.6$  Hz, 1H, H-2'); 5.33-5.19 (m,  $^3J_{2',3'} = 2.6$  Hz,  $^3J_{3',4'} = 10.1$  Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.91-3.79 (m,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz, 1H, H-5'); 2.11, 1.99, 1.99 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.40 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz, 1H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 179.9$  (q,  $^2J_{C,F} = 34.5$  Hz, C(O)CF<sub>3</sub>); 170.1, 169.8, 169.3 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 143.3 (C-4''); 136.3 (C<sub>qu</sub>); 133.5 (C-2); 125.5 (C<sub>qu</sub>); 124.1, 123.1, 121.0 (3xCH<sub>Ar</sub>); 116.8 (q,  $^1J_{C,F} = 291.6$  Hz, CF<sub>3</sub>); 114.0 (C<sub>qu</sub>); 112.1 (C-3''); 110.5 (CH<sub>Ar</sub>); 82.0 (C-1'); 74.2 (C-5'); 70.9, 69.7 (C-3', C-4'); 68.9 (C-2'); 20.7, 20.5, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6'). **<sup>19</sup>F-NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** -77.20 (CF<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV): m/z (%) = 511 (66) [M<sup>+</sup>], 273 (28) [M<sup>+</sup>-Indoleinheit], 239 (11) [M<sup>+</sup>+H-Zucker], 153 (100) [M<sup>+</sup>-Indoleinheit-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub> ([M<sup>+</sup>]) 511.14485, gefunden 511.14471. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub> (511.44): C, 56.36; H, 4.73; N, 2.74, gefunden: C, 56.22; H, 4.69; N, 2.68.**

## 6 Experimenteller Teil

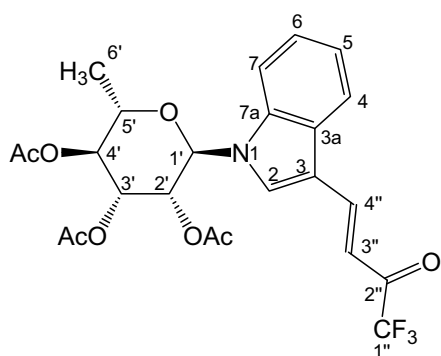
### 1'',1'',1''-Trifluor-4'',4''-bis-[N-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-indol-3-yl]-butan-2''-on (160)



(siehe Derivat **159β**). Mp 149 – 150 °C (Heptan/EtOAc);  $R_f$  0.38 (Heptan/EtOAc 1:3).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.55 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar); 7.34 (m,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz, 3H, Ar); 7.23-7.08 (m, 3H, Ar); 7.12, 6.96 (2s, 2H, 2xH-2); 7.00 ("t",  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ar); 5.77, 5.72

(2d,  $^3J_{1',2'} = 1.2$  Hz, 2H, 2xH-1'); 5.58, 5.42 (2dd,  $^3J_{1',2'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 2.6$  Hz, 2H, 2xH-2'); 5.25-5.09 (m, 5H, 2xH-3', 2xH-4', H-4''); 3.86 – 3.69 (m,  $^3J_{5',6'} = 6.1$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 9.1$  Hz, 2H, 2xH-5'); 3.52 (d,  $^3J_{3'',4''} = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.10, 2.07, 1.98, 1.93, 1.91, 1.45 (6s, 18H, 5xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.39, 1.32 (2d,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz, 6H, 2xCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 189.6 (q,  $^2J_{\text{C,F}} = 35.3$  Hz, C(O)CF<sub>3</sub>); 170.1, 170.1, 169.8, 169.8, 169.5, 169.4 (6xC(O)CH<sub>3</sub>); 135.8, 135.7, 127.2, 126.7 (4xC<sub>qu</sub>); 123.5, 122.6, 122.4, 122.1, 120.4, 120.3, 119.7, 119.0 (8xCH<sub>Ar</sub>); 118.1, 117.5 (2xC<sub>qu</sub>); 115.5 (q,  $^1J_{\text{C,F}} = 293.0$  Hz, CF<sub>3</sub>); 109.9, 109.9 (2xCH<sub>Ar</sub>); 82.2, 81.7 (2xC-1'); 73.8, 73.7 (2xC-5'); 71.4, 71.3, 70.1, 70.0 (C-3', C-4'); 69.6, 69.6 (C-2'); 42.5 (C-3''); 28.1 (C-4''); 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.4, 19.8 (6xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6, 17.5 (2xC-6').  $^{19}\text{F-NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -79.07 (CF<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 900 (34) [ $\text{M}^+$ ], 789 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ], 517 (20) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CF}_3 - 1\text{xZucker} + \text{H}$ ], 111 (84) [ $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ]. **CH-Analyse:** berechnet für C<sub>44</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub> (900.29): C, 58.66; H, 5.26; N, 3.11, gefunden: C, 58.47; H, 5.27; N, 2.86.

### 1-(2',3',4'-Tri-O-acetyl-α-L-rhamnopyranosyl)-3-(trans-1'',1'',1''-trifluor-but-3''-en-2''-on-4''-yl)indol (159α)

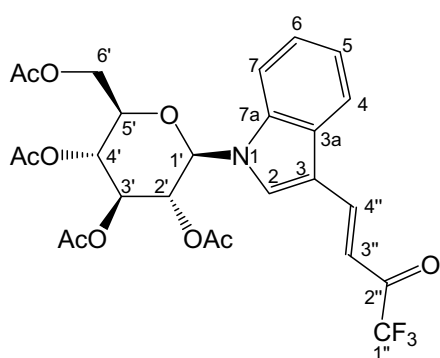


Gemäß AAV 13 werden Indolglykosid **155α** (1.0 g, 2.57 mmol) und Verbindung **158** (1.72 g, 10.28 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt Verbindung **159α** als gelben Feststoff (930 mg, 71 %). Mp 114 – 116 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D - 94.55$  ( $c$  1.01,  $T$  21.5 °C,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.45 (Heptan/EtOAc 1:3).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.21 (d,  $^3J_{3'',4''} = 15.8$  Hz, 1H, H-4''); 7.98 (s, 1H,

H-2); 7.95-7.88 (m,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, Ar); 7.70-7.63 (m,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, Ar); 7.41-7.33 (m,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H, Ar); 7.04 (d,  $^3J_{3'',4''} = 15.8$  Hz, 1H, H-3''); 5.97 (t,  $^3J_{1',2'} = ^3J_{2',3'} = 3.3$  Hz, 1H, H-2'); 5.94 (d,  $^3J_{1',2'} = 3.5$  Hz, 1H, H-1'); 5.35 (dd,  $^3J_{2',3'} = 3.1$  Hz,  $^3J_{3',4'} = 8.5$  Hz, 1H, H-3'); 5.20 (t,  $^3J_{3',4'} = ^3J_{4',5'} = 8.5$  Hz, 1H, H-4'); 3.63 (quintett,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz, 1H, H-5'); 2.13, 2.12, 2.07 (3s,

9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.30 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.2$  Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 179.9$  (q,  $^2J_{C,F} = 34.8$  Hz, C(O)CF<sub>3</sub>); 170.5, 170.5, 169.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 143.0 (C-4''); 138.0 (C<sub>qu</sub>); 132.6 (C-2); 126.1 (C<sub>qu</sub>); 124.6, 123.3, 120.8 (3s, 3xCH<sub>Ar</sub>); 116.8 (q,  $^1J_{C,F} = 290.5$  Hz, CF<sub>3</sub>); 114.7 (C<sub>qu</sub>); 112.9 (C-3''); 112.5 (CH<sub>Ar</sub>); 81.2 (C-1'); 70.0 (C-5'); 70.0, 69.8 (C-3', C-4'); 67.3 (C-2'); 20.7, 20.6, 20.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 16.8 (C-6'). **<sup>19</sup>F-NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** -77.27 (CF<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 511 (38) [M<sup>+</sup>], 273 (77) [M<sup>+</sup>-Indoleinheit], 239 (12) [M<sup>+</sup>+H-Zucker], 153 (89) [M<sup>+</sup>-Indoleinheit-2HOAc], 111 (95) [CH<sub>2</sub>C(O)CF<sub>3</sub>]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub> ([M<sup>+</sup>]) 511.14485, gefunden 511.14453.

### 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-3-(*trans*-1'',1'',1''-trifluor-but-3''-en-2''-on-4''-yl)indol (162)

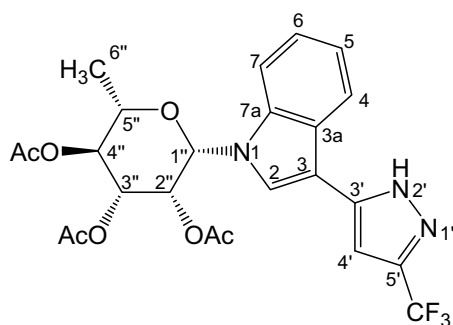


Gemäß AAV 13 werden Indolglykosid **161** (500 mg, 1.12 mmol) und Verbindung **158** (751 mg, 4.47 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt Verbindung **162** als gelben Feststoff (300 mg, 47 %). Mp 208 – 210 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D -85.11$  (*c* 1.02, *T* 21.7 °C, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.35 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 8.16$  (d,  $^3J_{3'',4''} = 15.8$  Hz, 1H, H-4'');

7.93-7.86 (m, 1H, Ar); 7.73 (s, 1H, H-2); 7.51-7.45 (m, 1H, Ar); 7.42-7.31 (m, 2H, Ar); 7.00 (d,  $^3J_{3'',4''} = 15.8$  Hz, 1H, H-3''); 5.64 (d,  $^3J_{1',2'} = 8.9$  Hz, 1H, H-1'); 5.52-5.43 (m,  $^3J = 9.2$  Hz, 2H, H-2', H-3'); 5.29 (t,  $^3J_{3',4'} = ^3J_{4'',5''} = 9.8$  Hz, 1H, H-4'); 4.33 (dd,  $^3J_{5',6a'} = 5.0$  Hz,  $^2J_{6a',6b'} = 12.7$  Hz, 1H, H-6a'); 4.17 (dd,  $^3J_{5',6b'} = 2.1$  Hz,  $^2J_{6a',6b'} = 12.7$  Hz, 1H, H-6b'); 4.03 (ddd,  $^3J_{5',6b'} = 2.1$  Hz,  $^3J_{5',6a'} = 5.0$  Hz, 1H, H-5'); 2.09, 2.08, 2.02, 1.67 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 179.9$  (q,  $^2J_{C,F} = 34.4$  Hz, C(O)CF<sub>3</sub>); 170.5, 170.0, 169.3, 168.6 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 142.9 (C-4''); 137.4 (C<sub>qu</sub>); 132.2 (C-2); 126.1 (C<sub>qu</sub>); 124.4, 123.2, 121.1 (3xCH); 116.6 (q,  $^1J_{C,F} = 291.0$  Hz, CF<sub>3</sub>); 114.9 (C<sub>qu</sub>); 113.0 (C-3''); 110.7 (CH); 82.3 (C-1'); 75.1 (C-5'); 72.8, 70.6 (C-2', C-3'); 67.8 (C-4'); 61.6 (C-6'); 20.7, 20.5, 20.5, 20.0 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F-NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** -77.35 (CF<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 569 (28) [M<sup>+</sup>], 331 (30) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 169 (100) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc], 109 (90). **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>10</sub> ([M<sup>+</sup>]) 569.15033, gefunden 569.15033.

## 6 Experimenteller Teil

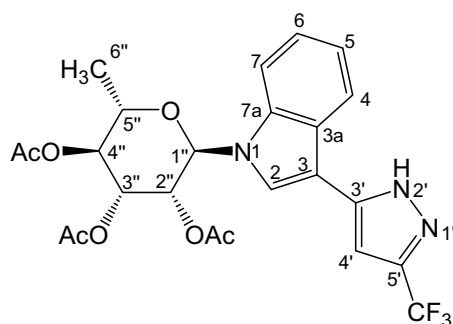
### 1-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)-3-(5'-trifluormethyl-2'*H*-pyrazol-3'-yl)indol (165 $\beta$ )



Gemäß AAV 14 werden Derivat **159 $\beta$**  (300 mg, 0.586 mmol) und Hydrazinhydrat (0.045 ml, 0.879 mmol) zu Verbindung **163 $\beta$**  ( $R_f$  0.19 (Heptan/EtOAc)) umgesetzt. Die nachfolgende Dehydratisierung ergibt Derivat **164 $\beta$**  ( $R_f$  0.62 (Heptan/EtOAc)). Abschließend wird mittels DDQ (146.5 mg, 0.645 mmol) oxidiert und es resultiert Verbindung **165 $\beta$**  als hellgelber Feststoff (180 mg, 59 %).

Mp 122 – 124°C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +47.20$  ( $c$  1.06,  $T$  22.0 °C, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.46 (Heptan/EtOAc 1:2). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.74, 7.49 (2''dd'',  $^4J$  = 1.5 Hz,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H, H-4, H-7); 7.60 (s, 1H, H-2); 7.33-7.19 (m,  $^4J$  = 1.4 Hz,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H, H-5, H-6); 6.76 (s, 1H, H-4''); 5.91 (d,  $^3J_{1'',2''}$  = 1.1 Hz, 1H, H-1''); 5.61 (dd,  $^3J_{1'',2''}$  = 1.2 Hz,  $^3J_{2'',3''}$  = 2.9 Hz, 1H, H-2''); 5.35-5.21 (m,  $^3J_{2'',3''}$  = 2.9 Hz,  $^3J_{3'',4''}$  = 10.2 Hz,  $^3J_{4'',5''}$  = 9.3 Hz, 2H, H-3'', H-4''); 3.85 (m,  $^3J_{4'',5''}$  = 9.2 Hz,  $^3J_{5'',6''}$  = 6.2 Hz, 1H, H-5''); 2.11, 1.99, 1.96 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.39 (d,  $^3J_{5'',6''}$  = 6.2 Hz, 3H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 170.4, 169.9, 169.9 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 143.7 (q,  $^2J_{C,F}$  = 38.1 Hz, C-5'); 139.2, 135.4, 125.5 (3xC<sub>qu</sub>); 121.3 (q,  $^1J_{C,F}$  = 268.4 Hz, CF<sub>3</sub>); 123.7 (C-2); 123.5, 121.8 (C-5, C-6); 119.5, 110.8 (C-4, C-7); 105.6 (C<sub>qu</sub>); 101.1 (q,  $^3J_{C,F}$  = 2.0 Hz, C-4'); 82.5 (C-1''); 74.0 (C-5''); 71.3, 69.9 (C-3'', C-4''); 69.7 (C-2''); 20.8, 20.7, 20.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6''). **<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** -62.07 (CF<sub>3</sub>). **MS (EI, 70eV):**  $m/z$  (%) = 523 (37) [M<sup>+</sup>], 273 (18) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 251 (29) [AglykonH], 153 (91) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> ([M<sup>+</sup>]) 523.15609, gefunden 523.15458. **CH-analyse:** berechnet für (523.46): C, 55.07; H, 4.62; N, 8.03, gefunden: C, 55.06; H, 4.59; N, 8.16.

### 1-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)-3-(5'-trifluormethyl-2'*H*-pyrazol-3'-yl)indol (165 $\alpha$ )

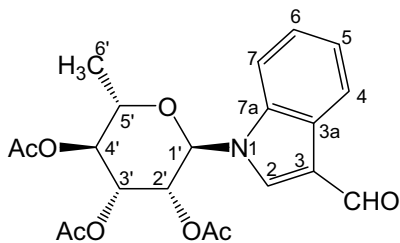


Gemäß AAV 14 werden Derivat **159 $\alpha$**  (300 mg, 0.586 mmol) und Hydrazinhydrat (0.045 ml, 0.879 mmol) zu Verbindung **163 $\alpha$**  ( $R_f$  0.17 (Heptan/EtOAc)) umgesetzt. Die nachfolgende Dehydratisierung ergibt Derivat **164 $\alpha$**  ( $R_f$  0.59 (Heptan/EtOAc)). Abschließend wird mittels DDQ (146.5 mg, 0.645 mmol) oxidiert und es resultiert Verbindung **165 $\alpha$**  als hellgelber Feststoff (190 mg, 62 %).

Mp 76 – 79 °C (Heptan/EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} -101.31$  ( $c$  0.60,  $T$  22.8 °C, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.43 (Heptan/EtOAc 1:2). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.85-7.79 (m, 1H, Ar); 7.82 (s, 1H, H-2); 7.68 (''dd'',  $^4J$  = 1.7 Hz,  $^3J$  = 7.3 Hz, 1H, Ar); 7.38-7.27 (m,  $^4J$  = 1.6 Hz,  $^3J$  =

7.3 Hz, 2H, Ar); 6.83 (s, 1H, H-4''); 6.04 (t,  $^3J_{1'',2''} = ^3J_{2'',3''} = 3.1$  Hz, 1H, H-2''); 5.95 (d,  $^3J_{1'',2''} = 2.9$  Hz, 1H, H-1''); 5.41 (dd,  $^3J_{2'',3''} = 3.2$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 9.0$  Hz, 1H, H-3''); 5.22 (t,  $^3J_{3'',4''} = ^3J_{4'',5''} = 8.6$  Hz, 1H, H-4''); 3.62 (m,  $^3J_{4'',5''} = 8.0$  Hz,  $^3J_{5'',6''} = 6.4$  Hz, 1H, H-5''); 2.15, 2.08, 2.05 (3s, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.29 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.4$  Hz, 1H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 171.1, 169.9, 169.8 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 143.5 (q,  $^2J_{C,F} = 37.9$  Hz, C-5''); 138.8, 137.0, 125.8 (3xC<sub>qu</sub>); 123.8 (C-2); 123.1, 122.1 (2xCH); 121.4 (q,  $^1J_{C,F} = 268.8$  Hz, CF<sub>3</sub>); 119.5, 112.2 (2xCH); 106.7 (C<sub>qu</sub>); 101.1 (q,  $^3J_{C,F} = 2.0$  Hz, C-4''); 81.5, 70.2, 70.1, 69.3, 67.6 (C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 20.7, 20.6, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 16.9 (C-6''). **<sup>19</sup>F-NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 62.08 (CF<sub>3</sub>). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 523 (34) [M<sup>+</sup>], 273 (63) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 251 (44) [AglykonH], 153 (93) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> ([M<sup>+</sup>]) 523.15609, gefunden 523.15526.

### 1-(2',3',4'-Tri-O-acetyl-α-L-rhamnopyranosyl)-3-formylindol (166)

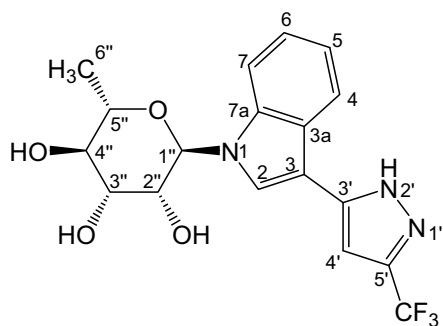


Zu einer Lösung von Verbindung **165a** (150 mg, 0.293 mmol) in abs. CH<sub>3</sub>CN werden 1.1 Äquivalente Ethylendiamin (21.5 µl, 0.322 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 20 h bei 60 °C gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels

Säulenchromatographie (Eluent: Heptan/Ethylacetat, v:v = 4:1 → 2:1) und ergibt Verbindung **166** als einen leicht gelben Feststoff (94 mg, 77 %). Mp 54 – 57 °C (Heptan/EtOAc); [α]<sub>D</sub> –106.14 (c 0.50, T 23.0 °C, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> 0.27 (Heptan/EtOAc 1:3). **<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 10.06 (s, 1H, CHO); 8.35-8.28 (m, 1H, Ar); 8.09 (s, 1H, H-2); 7.66-7.58 (m, 1H, Ar); 7.34 (m, 2H, Ar); 6.00 (t,  $^3J_{1'',2''} = ^3J_{2'',3''} = 3.4$  Hz, 1H, H-2''); 5.95 (d,  $^3J_{1'',2''} = 3.5$  Hz, 1H, H-1''); 5.37 (dd,  $^3J_{2'',3''} = 3.2$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 8.4$  Hz, 1H, H-3''); 5.22 (t,  $^3J_{3'',4''} = ^3J_{4'',5''} = 8.1$  Hz, 1H, H-4''); 3.64 (m,  $^3J_{4'',5''} = 7.8$  Hz,  $^3J_{5'',6''} = 6.5$  Hz, 1H, H-5''); 2.13, 2.12, 2.07 (3s, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.31 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.5$  Hz, 1H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 185.1 (CHO); 170.5, 169.6, 159.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 137.4 (C<sub>qu</sub>); 135.7 (C-2); 125.2 (C<sub>qu</sub>); 124.8, 123.7, 122.3 (3xCH); 120.0 (C<sub>qu</sub>); 111.8 (CH); 81.2 (C-1''); 70.0, 69.9, 69.8, 67.3 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 20.7, 20.6, 20.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 16.8 (C-6''). **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 417 (20) [M<sup>+</sup>], 273 (36) [M<sup>+</sup>-Aglykon], 153 (61) [M<sup>+</sup>-Aglykon-2HOAc], 145 (11) [AglykonH]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>8</sub> ([M<sup>+</sup>]) 417.14182, gefunden 417.14263.

## 6 Experimenteller Teil

### 1- $\alpha$ -L-Rhamnopyranosyl-3-(5'-trifluormethyl-2''H-pyrazol-3'-yl)indol (167)



Gemäß **AAV 1** wird Derivat **165a** (150 mg, 0.286 mmol) mit KO<sup>t</sup>Bu in abs. Methanol umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung (CHCl<sub>3</sub>/EtOH 20:1 → 5:1) ergibt Verbindung **167** als einen nahezu farblosen Sirup (88 mg, 77%). Mp 116–117 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> –54.66 (*c* 1.10, *T* 21.6 °C, CH<sub>3</sub>OH); *R*<sub>f</sub> 0.35 (CHCl<sub>3</sub>/ EtOH 5:1). **<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 7.85 (s, 1H, H-2); 7.82, 7.70 (2''dd'', <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 2H, H-4, H-7); 7.26 (m, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 2H, H-5, H-6); 6.89 (s, 1H, H-4'); 5.98 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 4.8 Hz, 1H, H-1''); 4.56 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 4.7 Hz, 1H, H-2''); 4.08 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 6.7 Hz, 1H, H-3''); 3.69 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-4''); 3.54 (quintett, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-5''); 1.38 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-6''). **<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 144.4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 37.7 Hz, C-5'); 140.8, 138.7, 127.1 (3x*C*<sub>qu</sub>); 125.3 (C-2); 124.1, 122.5 (C-5, C-6); 123.1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 268.2 Hz, CF<sub>3</sub>); 120.3, 113.0 (C-4, C-7); 106.5 (C<sub>qu</sub>); 101.3 (C-4'); 83.6 (C-1''); 74.0 (C-4''); 73.9 (C-5''); 73.6 (C-3''); 69.6 (C-2''); 17.5 (C-6''). **<sup>19</sup>F-NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 63.45 (CF<sub>3</sub>).

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 397 (23) [M<sup>+</sup>], 251 (100) [AglykonH]. **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ([M<sup>+</sup>]) 397.12439, gefunden 397.12468.



---

**7 Literaturverzeichnis**

- 1 White, D. G. *Frontiers in Antimicrobial Resistance*, American Society for Microbiology, **2005**.
- 2 D'Costa, V. M., McGrann K. M.; Hughes, D. W.; Wright, G. D. *Science*, **2006**, *20*, 374 – 377.
- 3 Abadi, A. H. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998**, *331*, 352 – 358.
- 4 Yamashita, Y.; Fujii, N.; Murkata, C.; Ashizawa, T.; Okabe, M.; Nakano, H. *Biochemistry* **1992**, *31*, 12069 – 12075.
- 5 Maskey; R. P.; Grün-Wollny, I.; Fiebig, H. H.; Laatsch H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 597 – 599.
- 6 Maskey; R. P.; Grün-Wollny, I.; Fiebig, H. H.; Laatsch H. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 623 – 625.
- 7 Wang, L.; Liu, X.; Chen, R., US Patent, 2003, US 6566341, Chem. Abstr. 138: 379213.
- 8 Wang, L.; Liu, X.; Chen, R., WO Patent, 2003, WO 03051900, Chem. Abstr. 139: 47135.
- 9 Tyson, F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2024 – 2025.
- 10 Tyson, F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2801 – 2803.
- 11 Nyerges, M.; Pintér, Á.; Virányi, A.; Bitter, I.; Töke, L. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 377 – 380.
- 12 Fürstner, A.; Hupperts, A.; Ptock, A.; Janssen, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215 – 5229.
- 13 Fürstner, A.; Ptock, A.; Weintritt, H.; Goddard, R.; Krüger, C. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 725 – 728.
- 14 Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles* **1976**, Academic Press, New York.
- 15 Beyer, H., Walter, W. *Lehrbuch der organischen Chemie* **1998**, S. Hirzel Verlag Stuttgart, Leipzig, 775 – 776.
- 16 da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273 – 324.
- 17 Sandmeyer, T. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 234 – 242.
- 18 Holt, S. J.; Sadler, P. W. *Proc. Roy. Soc. (London)* **1958**, *148B*, 481 – 494.
- 19 Stollé, R. *Chem. Ber.* **1913**, *46*, 3915 – 3916.
- 20 Baeyer, A.; Emmerling, A. *Chem. Ber.* **1870**, *3*, 514 – 517.
- 21 Schunk, E. Liebig J (Hrsg.), Knopp H (Hrsg.): *Jahresbericht über die Fortschritte der reinen, pharmaceutischen und technischen Chemie, Physik, Mineralogie und Geologie*, **1855**, 659 – 665.
- 22 Baeyer, A. *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 1741 – 1746.
- 23 Russell, G. A. ; Kaupp, G. *J. Am Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3851 – 3859.

## 7 Literaturverzeichnis

---

- 24 Laurent, M. A. *Annales de Chimie (Paris)* **1841**, 3, 462 – 506.
- 25 Wahl, M. M. A.; Bagard, P. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'acadmie des sciences* **1909**, 4, 1039 – 1943.
- 26 Papageorgiou, C.; Borer, X. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1079 – 1083.
- 27 Sassatelli, M.; Saab, E.; Anizon, F.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4827 – 4830.
- 28 Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Messaoudi, S.; Anizon, F.; Debiton, E.; Barthomeuf, C.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 88 – 100.
- 29 Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Aboab, B.; Anizon, F.; Fabbro, D.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Anti-Cancer Drugs* **2007**, 18, 1069 – 1074.
- 30 Hein, M.; Michalik, D.; Langer, P. *Synthesis* **2005**, 3531 – 3534.
- 31 Hein, M.; Phuong, N. T. B.; Michalik, D.; Görls, H.; Lalk, M.; Langer, P. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 5741 – 5745.
- 32 Jautelat, R.; Brumby, T.; Schäfer, M.; Briem, H.; Eisenbrand, G.; Schwahn, S.; Krüger, M.; Lücking, U.; Prien, O.; Siemeister, G. *ChemBioChem* **2005**, 6, 531 – 540.
- 33 Eisenbrand, G.; Hippe, F., US Patent, **2005**, US 0080020A1.
- 34 Nam, S.; Buettner, R.; Turkson, J.; Kim, D.; Cheng, J. Q.; Muehlbeyer, S.; Hippe, F.; Vatter, S.; Merz, K.-H.; Eisenbrand, G.; Jove, R. *PNAS* **2005**, 102, 5998 – 6003.
- 35 Xiao, Z.; Hao, Y.; Liu, B.; Qian, L. *Leuk. Lymphoma* **2002**, 43, 1763 – 1768.
- 36 Tang, W.; Eisenbrand, G. *Chinese Drugs of Plant Origin* **1992**, Springer Verlag, Heidelberg.
- 37 Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Kishi, A.; Sakurama, T.; Matsuda, H.; Nomura, M.; Matsuda, H.; Kubo, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 886 – 888.
- 38 Hoessel, R.; Leclerc, S.; Endicott, J. A.; Nobel, M. E. M.; Lawrie, A.; Tunnah, P.; Leost, M.; Damiens, E.; Marie, D.; Marko, D.; Niederberger, E.; Tang, W.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. *Nat. Cell Bio.* **1999**, 1, 60 – 67.
- 39 Ribas, J.; Bettayab, K.; Ferandin, Y.; Knockaert, M.; Garrofé-Ochoa, X.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Mester, J.; Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Boix, J.; Meijer, L. *Oncogene* **2006**, 25, 6304 – 6318.
- 40 Knockaert, M.; Blondel, M.; Bach, S.; Leost, M.; Elbi, C.; Hager, G. L.; Nagy, S. R.; Han, D.; Denison, M.; Ffrench, M.; Ryan, X. P.; Magiatis, P.; Polychronopoulos, P.; Greengard, P.; Skaltsounis, A.-L.; Meijer, L. *Oncogene* **2004**, 23, 4400 – 4412.

- 41 Leclerc, S.; Garnier, M.; Hoessel, Marko, D.; Bibb, J. A.; Snyder, G. L.; Greengard, P.; Biernat, J.; Wu, Y.-Z.; Mandelkow, E.-M.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 251 – 260.
- 42 Meijer, L.; Skaltsounis, A.-L.; Magiatis, P.; Polychronopoulos, P.; Knockaert, M.; Leost, M.; Ryan, X. P.; Vonica, C. A.; Brivanlou, A.; Dajani, R.; Crovace, C.; Tarricone, C.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Greengard, P. *Chem.Biol.* **2003**, *10*, 1255 – 1266.
- 43 Adachi, J.; Yoshitomo, M.; Matsui, S.; Takigami, H.; Fujino, J.; Kitagawa, H.; Miller, C. A. III; Kato, T.; Saeki, K.; Matsuda, T. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 31475 – 31478.
- 44 Moon, M. J.; Lee, S. K.; Lee, J.-W.; Song, W. K.; Kim, S. W.; Kim, J. I.; Cho, C.; Choi, S. J.; Kim, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 237 – 246.
- 45 Meijer, L.; Guyard, N.; Skaltsounis, L.A.; Eisenbrand, G. (ed.) *Indirubin, the red shade of indigo* in editions *Life in Progress* **2006** Station Biologique, Roscoff.
- 46 Review: Gribble, G.; Berthel, S. *Studies in Natural Products Chemistry* Elsevier Science Publishers: New York, **1993**, *12*, 365 – 409.
- 47 Preobrazhenskaya, M. N., Yartseva, I. V., Ektova, L. V. *Dokl. Chem.*, **1974**, *215*, 219 – 222.
- 48 Douglas, J. G.; Honeyman, J. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3674 – 3681.
- 49 Wang, L.; Lin, T.S.; Sartorelli, A. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2891 – 2897.
- 50 Chavis, C.; de Gourcy, C.; Dumont, F.; Imbach, J.-L. *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 1 – 20.
- 51 Preobrazhenskaya, M. N.; Yartseva, I. V.; Ektova, L. V. *Doklady Akademii Nauk SSSR* **1974**, *215*, 873.
- 52 Preobrazhenskaya, M. N.; Yartseva, I. V.; Ektova, L. V. *Nucl. Acid Chem.* **1978**, *2*, 725 – 727.
- 53 Yartseva, I. V.; Ektova, L. V., Preobrazhenskaya, M. N. *Bioorganicheskaya Khimiya*, **1975**, *1* (2), 189 – 194.
- 54 Libnow, S.; Hein, M.; Michalik, D.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6907 – 6909.
- 55 Libnow, S.; Methling, K.; Hein, M.; Michalik, D.; Harms, M.; Wende, K.; Flemming, A.; Köckerling, M.; Reinke, H.; Bednarski, P. J.; Lalk, M.; Langer, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5570 – 5583.
- 56 Rodriguez-Dominguez, J. C.; Balbuzano-Deus, A.; Lopez-Lopez, M. A.; Kirsch, G. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 273.
- 57 J. Bernstein; „*Polymorphism in Molecular Crystals*“ *IUCr Monographs on Crystallography* **14**; Oxford Science Publikations **2002**, 2 – 8.
- 58 Vega, S.; Díaz, J. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1191 – 1194.
- 59 Libnow, S.; Hein, M.; Langer, P. *Synlett* **2008**, akzeptiert.

## 7 Literaturverzeichnis

---

- 60 Bocchi, V.; Palla, G. *Synthesis* **1982**, 1096 – 1097.
- 61 Witulski, B.; Buschmann, N.; Bergsträßer, U. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8473 – 8480.
- 62 Brennan, M. R.; Erickson, K. L.; Szmalc, F. S.; Tansey, M. J.; Thornton, J. M. *Heterocycles*, **1986**, *24*, 2879 – 2885.
- 63 Walsh, D. A.; Moran, H. W.; Shamblee, D. A.; Uwaydah, I. M.; Welstead Jr., W. J.; Sancilio, L. F.; Dannenburg, W. N. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1379 – 1388.
- 64 Mewshaw, R. E.; Webb, M. B.; Marquis, K. L.; McGaughey, G. B.; Shi, X.; Wasik, T.; Scerni, R.; Brennan, J. A.; Andree, T. H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2007 – 2020.
- 65 Pretka, J. E.; Lindwall, H. G. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1080 – 1088.
- 66 Nenitzescu, C. D.; Răileanu, D. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1141 – 1145.
- 67 Buzas, A.; Merour, J.-Y. *Synthesis* **1989**, 458 – 461.
- 68 Guyen, B.; Schultes, C. M.; Hazel, P.; Mann, J.; Neidle, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 981 – 988.
- 69 Davion, Y.; Joseph, B.; Bénéteau, V.; Léger, J.-M.; Jarry, M.; Mérour, J.-Y. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2687 – 2697.
- 70 Altıntaş, H.; Ateş, Ö.; Uydeş-Doğan, S.; Alp, F.I.; Kaleli, D.; Özdemir, O.; Birteksöz, S.; Ötük, G.; Şatana, D.; Unzun, M. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **2006**, *56*, 239 – 248.
- 71 Driller, K. M. *Diplomarbeit* **2008** Universität Rostock.
- 72 Friedländer, P. *Monatsh. Chem.* **1908**, *29*, 359 – 374.
- 73 Friedländer, P. *Monatsh. Chem.* **1909**, *30*, 347 – 354.
- 74 Harley-Mason, J.; Mann, F. *J. Chem. Soc.* **1942**, 404 – 415.
- 75 Friedländer, P. *Ber. d. dt. chem. Ges.* **1906**, *39*, 1060 – 1066.
- 76 Friedländer, P.; Bezdík, A. *Monatsh. Chem.* **1908**, *29*, 375 – 386.
- 77 Friedländer, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *351*, 390 – 405.
- 78 Wichers, M. *Dissertation* **2004** Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig.
- 79 Zemplén, G.; Geracs, A.; Hadácsy, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *111*, 1830 – 1835.
- 80 Fries, K.; Bartholomäus, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *405*, 373 – 394.
- 81 Righetti, P. P.; Gamba, A.; Tacconi, G.; Desimoni, G. *Tetrahedron* **1991**, *37*, 1779 – 1785.
- 82 Bunch, L.; Johansen, T. H.; Bräuner-Osborne, H.; Stensbøl, T. B.; Johansen, T. N.; Krogsgaard-Larsen, P.; Madsen, U. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 875 – 879.
- 83 Baker, S. R.; Bleakman, D.; Ezquerra, J.; Ballyk, B. A.; Deverill, M.; Ho, K.; Kamboj, R. K.; Collado, I.; Domínguez, C.; Escribano, A.; Mateo, A. I.; Pedregal, C.; Rubio, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1807 – 1810.

- 84 Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Yruretagoyena, B.; Rubio, A.; Carreno, C.; Escribano, A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2925 – 2930.
- 85 Felsing, S.; Kalchhauser, H.; Neudeck, H. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 267 – 278.
- 86 Pews,-Davtyan, A.; Pirojan, A.; Shaljyan, A. A.; Awetissjan, A. A.; Reinke, H.; Vogel, C. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 939 – 962.
- 87 Libnow, S.; Hein, M.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 289 – 291.
- 88 Jones, I. C.; Sharman, G. J.; Pidgeon, J. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 497 – 509.
- 89 Becker, M. *Diplomarbeit 2008* Universität Rostock.
- 90 Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218 – 4223.
- 91 Dickinson, R. P.; Iddon, B. *J. Chem. Soc.* **1970**, 1926 – 1928.
- 92 Lumma Jr., W. C.; Dutra, G. A.; Voeker, C. A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3442 – 3444.
- 93 Baierweck, P.; Simmross, U.; Müllen, K. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 2195 – 2200.
- 94 White, A. C.; Franklin, C. S. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1335 – 1337.
- 95 Braude, F.; Lindwall, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 325 – 327.
- 96 Lindwall, H. G.; Maclellan, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4739 – 4744.
- 97 Mamat, C.; Hein, M.; Miethchen, R. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1758 – 1763.
- 98 Faita, G.; Mella, M.; Righetti, P.; Tacconi, G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10955 – 10962.
- 99 López-Alvarado, P.; Avendaño, C. *Synthesis* **202**, 104 – 110.
- 100 Garden, S. J.; da Silva, R. B.; Pinto, A. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8399 – 8412.
- 101 Joshi, K. C.; Dandia, A.; Sanan, S. *J. Fluorine Chem.* **1989**, *44*, 59 – 72.
- 102 Villemin, D.; Martin, B. *Synthetic Communications*, **1995**, *25 (15)*, 2319 – 2326.
- 103 Abd El-Halim, M. S.; El-Ahl, A. S.; Etman, H. A.; Ali, M. M.; Fouda A.; Fadda, A.A. *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 1217 – 1223.
- 104 Schunck, E.; Marchlewski, L. *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 539 – 547.
- 105 Marchlewski, L.; Radcliffe, G. *Chem. Ber.* **1901**, *23*, 1113 – 1115.
- 106 Sarkis, G. Y.; Al-Badri, H. T. *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 813 – 815.
- 107 Ivashchenko, A.V.; Drushlyak, A.G.; Titov, V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, *20*, 537 – 542.
- 108 Bergman, J.; Engqvist, R.; Stålhandske, C.; Wallberg, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1033 – 1048.
- 109 Harmenberg, J.; Wahren, B.; Bergman, J.; Åkerfeldt, S.; Lundblad, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 1720 – 1724.
- 110 Harmenberg, J.; Åkesson-Johansson, A.; Gräslund, A.; Malmfors, T.; Bergman, J.; Wahren, B.; Åkerfeldt, S.; Lundblad, L.; Cox, S. *Antiviral Res.*, **1991**, *15*, 193 – 204.

## 7 Literaturverzeichnis

---

- 111 Wamberg, M. C.; Hassan, A. A.; Bond, A. D.; Pederson, E. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62, 11187 – 11199.
- 112 Tolkachev, V. N.; Kornveitz, M. Z.; Turchin, K. F.; Preobrazhenskaya, M. N. *J. Org. Chem. (USSR)*, **1975**, 11, 1108 – 1110.
- 113 Driller, K. M.; Libnow, S.; Hein, M.; Lalk, M.; Michalik, D.; Reinke, H.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4218-4223.
- 114 Gambaryan, N. P.; Simonyan, P. V. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* **1967**, 918.
- 115 Trost, B. M.; Balkovec, J. M.; Mao, H. K.–T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6755 – 6757.
- 116 Bailey, D. H.; Johnson, R. E.; Albertson, N. F. *Org. Synth.* **1971**, 51, 100 – 103.
- 117 Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwalder, K.–H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766 – 2782.
- 118 Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016 – 1017.
- 119 Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis*, **1991**, 483 – 486.
- 120 Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 5, 499 – 502.
- 121 Magnin, A. A.; Stephen, A. M.; Davies, R. J. H. *Tetrahedron* **1972**, 28, 3069 – 3085.
- 122 Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 65, 25 – 28.
- 123 Sugimoto, O.; Mori, M.; Moriya, K.; Tanji, K. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 1112 – 1118.
- 124 Preobrazhenskaya, M. N.; Lavrenov, S. N.; Korolov, A. M. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2002**, 38, 900 – 903.
- 125 Humeník, M.; Dzurilla, M.; Kutschy, P.; Solčániová, E.; Kováčik, V.; Bekešová, S. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2004**, 69, 1657 – 1674.
- 126 Sheldrick, G. M.: SHELXS-97: Program for the Solution of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany 1997.
- 127 Sheldrick, G. M.: SHELXL-97: Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany 1997.
- 128 Sheldrick, G. M. (2004). SADABS. Version 2. University of Göttingen, Germany.
- 129 Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Praxis der organischen Chemie*, VCH Weinheim, **1996**.
- 130 *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol 1-8, Ed.-in-Chief L.A. Paquette, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**.

## **EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe und ohne fremde Hilfe verfasst habe, keine außer von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen dazu verwendet habe und die den benutzten Werken entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Diese Dissertation wurde bisher von mir an keiner anderen Universität oder Hochschule vorgelegt.

Rostock, September 2008





## ANHANG

- Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen & Symbole
- von der IUPAC-Nomenklatur abweichende Benennungen
- Kristallographische Daten
- Publikationen



## VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN & SYMBOLE

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Å	Angström
Anal.	Analyse
Äquiv.	Äquivalent
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
br s	breites Singulett
bzw.	beziehungsweise
CDK	engl. <i>cyclin-dependent kinase</i> : cyclin-abhängige Kinase
CHCl <sub>3</sub>	Chloroform
CI	chemische Ionisierung
COSY	<sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H – Correlation Spectroscopy
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatogramm
dd	Doppeldublett
ddd	doppeltes Doppeldublett
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Doppeltriplett
EI	Elektronische Ionisation
ESI	Electrospray Ionization
et al.	und andere ( <i>et alii</i> )
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
Mp	Schmelzpunkt
GSK-3	Glykogen-Synthase Kinase-3
H	Heptan
Hetar	Heteroaryl
HETCOR	heteronuclear <sup>13</sup> C, <sup>1</sup> H – Correlation Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence

HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LC	Flüssigchromatographie
m	Multiplett
CH <sub>3</sub> OH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl
NaOCH <sub>3</sub>	Natriummethanolat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Effect Spectroscopy
ppm	parts per million
Ph	Phenyl
qu	Quartett
<i>R<sub>f</sub></i>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	singulett
t	triplett
tr.	trocken
TSA	Toluensulfonsäure
$[\alpha]_D$	spezifische optische Drehung
$\delta$	chemische Verschiebung

## VON DER IUPAC-NOMENKLATUR ABWEICHENDE BENENNUNGEN

<b>Trivialname</b>	<b>IUPAC - Benennung</b>
Indirubin	2,3'-Bis(2,3-dihydroindolylden)-2',3'-dion
Indigo	2,2'-Bis(2,3-dihydroindolylden)-3,3'-dion
Isoindigo	3,3'-Bis(2,3-dihydroindolylden)-2,2'-dion
Indoxyl	Indol-3-ol
Indoxylacetat	Indol-3-ylacetat oder 3-Acetoxyindol
Isatin	2,3-Dihydroindol-2,3-dion
Oxindol	2,3-Dihydroindol-2-on

## KRISTALLOGRAPHISCHE DATEN

**Tab. I:** Kristallographische Daten für Verbindung **7 $\beta$**  und **8 $\beta$** .

Identification code	Daten von <b>7<math>\beta</math></b>	Daten von <b>8<math>\beta</math></b>
Empirical formula	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>9</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>9</sub>
Formula weight	419.38	447.43
Temperature	293(2) K	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic
Space group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> ; P 2ac 2ab
Unit cell dimensions; a =	9.7381(4) Å	9.3076(3) Å
b =	13.0316(6) Å	13.4197(4) Å
c =	17.7537(8) Å	18.3189(6) Å
$\alpha$ =	90°	90°
$\beta$ =	90°	90°
$\gamma$ =	90°	90°
Volume	2253.0(2) Å <sup>3</sup>	2288.13(13) Å <sup>3</sup>
Z	4	4
Density (calculated)	1.236 Mg/m <sup>3</sup>	1.299 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.099 mm <sup>-1</sup>	0.102 mm <sup>-1</sup>
F(000)	880	944
Crystal size	0.54 x 0.49 x 0.35 mm <sup>3</sup>	0.70 x 0.42 x 0.31 mm <sup>3</sup>
$\Theta$ range for data collection	2.29 to 29.69°.	2.66 to 27.50°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 13, -17 ≤ k ≤ 18, -24 ≤ l ≤ 24	-12 ≤ h ≤ 8, -16 ≤ k ≤ 17, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	21027	31040
Independent reflections	6232 [R(int) = 0.0357]	5246 [R(int) = 0.0259]
Completeness to $\Theta$	98.2 % ( $\Theta$ = 29.69°)	99.7 % ( $\Theta$ = 27.50°)
Absorption correction	Multi-scan	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission		0.9692 and 0.9323
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	6232 / 0 / 273	5246 / 0 / 295
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.968	1.072
Final R indices [I > 2 $\sigma$ (I)]	R1 = 0.0488, wR2 = 0.1256	R1 = 0.0316, wR2 = 0.0821
R indices (all data)	R1 = 0.0754, wR2 = 0.1391	R1 = 0.0345, wR2 = 0.0856
Absolute structure parameter	0(8)	0.0(6)
Extinction coefficient	0.021(2)	
Largest diff. peak and hole	0.225 and -0.232 e.Å <sup>-3</sup>	0.167 and -0.155 e.Å <sup>-3</sup>

**Tab. II:** Kristallographische Daten für Verbindung **29** und **34β**.

Identification code	Daten von <b>29</b>	Daten von <b>34β</b>
Empirical formula	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>
Formula weight	550.53	530.60
Temperature	293(2) K	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic
Space group	P2(1)2(1)2	P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions; a =	14.6161(3) Å	5.5867(5) Å
b =	28.0131(5) Å	9.203(1) Å
c =	6.7545(1) Å	25.571(3) Å
α =	90°	90°
β =	90°	90°
γ =	90°	90°
Volume	2765.58(9) Å <sup>3</sup>	1314.7(2) Å <sup>3</sup>
Z	4	2
Density (calculated)	1.322 Mg/m <sup>3</sup>	1.340 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.100 mm <sup>-1</sup>	0.098 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1156	568
Crystal size	0.31 x 0.26 x 0.24 mm <sup>3</sup>	0.41 x 0.08 x 0.02 mm <sup>3</sup>
Θ range for data collection	2.59 to 23.59°.	2.73 to 26.37°.
Index ranges	-16<=h<=16, -31<=k<=31, -7<=l<=7	-5<=h<=6, -11<=k<=11, -29<=l<=31
Reflections collected	35886	17273
Independent reflections	4128 [R(int) = 0.0321]	2670 [R(int) = 0.0832]
Completeness to Θ	99.7 % (Θ = 23.59°)	99.7 % (Θ = 26.37°)
Absorption correction	Multiscan	Multiscan
Max. and min. transmission	0.9764 and 0.9697	0.9980 and 0.9609
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4128 / 0 / 362	2670 / 0 / 174
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.053	1.053
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0357, wR2 = 0.0910	R1 = 0.0540, wR2 = 0.1293
R indices (all data)	R1 = 0.0452, wR2 = 0.0958	R1 = 0.0738, wR2 = 0.1404
Absolute structure parameter	0.0(11)	0(10)
Extinction coefficient	0.0020(7)	0.028(5)
Largest diff. peak and hole	0.198 and -0.161 e.Å <sup>-3</sup>	0.420 and -0.390 e.Å <sup>-3</sup>

**Tab. III:** Kristallographische Daten für Verbindung **42** und **43**.

Identification code	Daten von <b>42</b>	Daten von <b>43</b>
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>
Formula weight	363.40	321.36
Temperature	173(2) K	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic
Space group	P2(1)2(1)2(1)	P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions; a =	6.3369(6) Å	7.4368(6) Å
b =	15.842 (1) Å	8.8685(6) Å
c =	18.777 (2) Å	25.855 (2) Å
α =	90°	90°
β =	90°	90°
γ =	90°	90°
Volume	1885.0(3) Å <sup>3</sup>	1705.2(2) Å <sup>3</sup>
Z	4	4
Density (calculated)	1.280 Mg/m <sup>3</sup>	1.252 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.095 mm <sup>-1</sup>	0.092 mm <sup>-1</sup>
F(000)	776	688
Crystal size	0.65 x 0.12 x 0.10 mm <sup>3</sup>	0.78 x 0.02 x 0.02 mm <sup>3</sup>
Θ range for data collection	2.52 to 28.20°.	2.43 to 28.41°.
Index ranges	-8<=h<=8, -19<=k<=21, - 24<=l<=24	-9<=h<=9, -11<=k<=11, - 34<=l<=33
Reflections collected	17744	31932
Independent reflections	4637 [R(int) = 0.0938]	4224 [R(int) = 0.0699]
Completeness to Θ	99.8 % (Θ = 28.20°)	99.2 % (Θ = 28.41°)
Absorption correction	Multiscan	Multiscan
Max. and min. transmission	0.9905 and 0.9407	0.9982 and 0.9317
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4637 / 0 / 236	4224 / 0 / 209
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.914	0.953
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0493, wR2 = 0.0950	R1 = 0.0537, wR2 = 0.0967
R indices (all data)	R1 = 0.1208, wR2 = 0.1103	R1 = 0.1268, wR2 = 0.1116
Absolute structure parameter	-0.5(12)	-0.6(12)
Extinction coefficient	0.0139(14)	0.0134(16)
Largest diff. peak and hole	0.215 and -0.200 e.Å <sup>-3</sup>	0.173 and -0.132 e.Å <sup>-3</sup>



**Tab. IV:** Kristallographische Daten für Verbindung **87** und **92**.

Identification code	Daten von <b>92</b>	Daten von <b>87</b>
Empirical formula	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>6</sub>	2(C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>12</sub> )*H <sub>2</sub> O
Formula weight	563.62	602.53
Temperature	293(2) K	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> ; P 2yb (H.-M.; Hall)
Unit cell dimensions; a =	12.226(2) Å	13.1537(3) Å
b =	9.054(2) Å	14.2592(3) Å
c =	14.629(2) Å	15.3749(3) Å
α =	90°	90°
β =	113.252(4)°	92.7240(10)°.
γ =	90°	90°
Volume	1487.9(4) Å <sup>3</sup>	2880.48(11) Å <sup>3</sup>
Z	2	2
Density (calculated)	1.258 Mg/m <sup>3</sup>	1.389 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.086 mm <sup>-1</sup>	0.109 mm <sup>-1</sup>
F(000)	596	1260
Crystal size		0.31 x 0.09 x 0.03 mm <sup>3</sup>
Θ range for data collection	2.71 to 30.37°	2.65 to 26.88°.
Index ranges	-17≤h≤17, -12≤k≤12, -20≤l≤20	-16≤h≤16, -18≤k≤18, -19≤l≤19
Reflections collected	30444	43791
Independent reflections	8740 [R(int) = 0.0340]	12309 [R(int) = 0.0933]
Completeness to Θ	99.3 % (Θ = 30.37°)	99.6 % (Θ = 26.88°)
Absorption correction	Multi-scan	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission		0.9967 and 0.9669
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	8740 / 1 / 380	12309 / 1 / 788
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.923	0.971
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0424, wR2 = 0.0986	R1 = 0.0558, wR2 = 0.1024
R indices (all data)	R1 = 0.0984, wR2 = 0.1116	R1 = 0.1296, wR2 = 0.1259
Absolute structure parameter	-0.4(7)	-1.1(8)
Extinction coefficient	0.0013(9)	0.0108(10)
Largest diff. peak and hole	0.261 and -0.190 e.Å <sup>-3</sup>	0.456 and -0.423 e.Å <sup>-3</sup>

**Tab. V:** Kristallographische Daten für Verbindung **111** und **137**.

Identification code	Daten von <b>111</b>	Daten von <b>137</b>
Empirical formula	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>10</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>
Formula weight	477.46	491.49
Temperature	293(2) K	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic
Space group	P2(1)2(1)2(1)	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> ; P 2ac 2ab (H.-M.; Hall)
Unit cell dimensions; a =	11.2100(2) Å	6.3601(2) Å
b =	14.0294(3) Å	11.2214(5) Å
c =	15.4887(3) Å	35.0578(15) Å
α =	90°	90°
β =	90°	90°
γ =	90°	90°
Volume	2435.90(8) Å <sup>3</sup>	2502.05(17) Å <sup>3</sup>
Z	4	4
Density (calculated)	1.302 Mg/m <sup>3</sup>	1.305 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.103 mm <sup>-1</sup>	0.096 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1008	1032
Crystal size	0.56 x 0.50 x 0.45 mm <sup>3</sup>	0.62 x 0.11 x 0.08 mm <sup>3</sup>
Θ range for data collection	2.63 to 32.11°.	2.15 to 24.66°.
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 14, -20 ≤ k ≤ 20, -23 ≤ l ≤ 23	-5 ≤ h ≤ 7, -13 ≤ k ≤ 12, -41 ≤ l ≤ 40
Reflections collected	40717	14471
Independent reflections	8458 [R(int) = 0.0365]	2482 [R(int) = 0.0319]
Completeness to Θ	99.6 % (Θ = 32.11°)	99.9 % (Θ = 24.66°)
Absorption correction	Multiscan	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9552 and 0.9447	0.9924 and 0.9428
Refinement method	RefinemeFull-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	8458 / 0 / 307	2482 / 0 / 329
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.044	1.068
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0583, wR2 = 0.1507	R1 = 0.0359, wR2 = 0.0832
R indices (all data)	R1 = 0.0873, wR2 = 0.1631	R1 = 0.0510, wR2 = 0.0904
Absolute structure parameter	-0.1(8)	0(10)
Largest diff. peak and hole	0.471 and -0.213 e.Å <sup>-3</sup>	0.149 and -0.131 e.Å <sup>-3</sup>

**Tab. VI:** Kristallographische Daten für Verbindung **139** und **142**.

Identification code	Daten von <b>139</b>	Daten von <b>142</b>
Empirical formula	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>
Formula weight	541.55	577.58
Temperature	173(2) K	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	P2 <sub>1</sub> ; P 2yb (H.-M.; Hall)	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> ; P 2ac 2ab (H.-M.; Hall)
Unit cell dimensions; a =	a = 13.1230(9) Å	6.48000(10) Å
b =	b = 7.1019(5) Å	10.5889(2) Å
c =	c = 14.4491(10) Å	41.9162(9) Å
α =	90°	90°
β =	90.077(4)°	90°
γ =	90°	90°
Volume	1346.63(16) Å <sup>3</sup>	2876.13(9) Å <sup>3</sup>
Z	2	4
Density (calculated)	1.336 Mg/m <sup>3</sup>	1.334 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.096 mm <sup>-1</sup>	0.100 mm <sup>-1</sup>
F(000)	568	1216
Crystal size	0.75 x 0.08 x 0.03 mm <sup>3</sup>	0.79 x 0.23 x 0.22 mm <sup>3</sup>
Θ range for data collection	2.82 to 28.74°.	2.41 to 30.00°.
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 17, -8 ≤ k ≤ 9, -19 ≤ l ≤ 19	-6 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 14, -58 ≤ l ≤ 58
Reflections collected	26733	41892
Independent reflections	6691 [R(int) = 0.0823]	8392 [R(int) = 0.0319]
Completeness to Θ	99.4 % (Θ = 28.74°)	99.9 % (Θ = 30.00°)
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9971 and 0.9313	0.9784 and 0.9255
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	6691 / 1 / 365	8392 / 0 / 383
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.944	1.064
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0484, wR2 = 0.0814	R1 = 0.0503, wR2 = 0.1197
R indices (all data)	R1 = 0.1339, wR2 = 0.0998	R1 = 0.0605, wR2 = 0.1261
Absolute structure parameter	-1.2(10)	-0.6(8)
Largest diff. peak and hole	0.198 and -0.208 e.Å <sup>-3</sup>	0.348 and -0.204 e.Å <sup>-3</sup>

**Tab. VII:** Kristallographische Daten für Verbindung **154 $\beta$**  und **155 $\alpha$** .

Identification code	Daten von <b>154<math>\beta</math></b>	Daten von <b>155<math>\alpha</math></b>
Empirical formula	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>7</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub>
Formula weight	391.41	389.39
Temperature	293(2) K	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic	Monoclinic
Space group	P2(1)2(1)2(1)	P2 <sub>1</sub> ; P 2 <sub>1</sub> y (H.-M.; Hall)
Unit cell dimensions; a =	8.259(2) Å	9.2648(2) Å
b =	11.807(2) Å	11.4170(2) Å
c =	21.355(4) Å	9.8915(2) Å
$\alpha$ =	90°	90°
$\beta$ =	90°	108.7530(10)°
$\gamma$ =	90°	90°
Volume	2082.3(7) Å <sup>3</sup>	990.74(3) Å <sup>3</sup>
Z	4	2
Density (calculated)	1.249 Mg/m <sup>3</sup>	1.305 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.095 mm <sup>-1</sup>	0.099 mm <sup>-1</sup>
F(000)	832	412
Crystal size	0.41 x 0.12 x 0.09 mm <sup>3</sup>	0.60 x 0.47 x 0.32 mm <sup>3</sup>
$\Theta$ range for data collection	1.97 to 28.34°.	2.17 to 30.00°.
Index ranges	-8 $\leq$ h $\leq$ 10, -15 $\leq$ k $\leq$ 15, -27 $\leq$ l $\leq$ 28	-13 $\leq$ h $\leq$ 13, -16 $\leq$ k $\leq$ 16, -13 $\leq$ l $\leq$ 13
Reflections collected	40508	17444
Independent reflections	5136 [R(int) = 0.0576]	3017 [R(int) = 0.0235]
Completeness to $\Theta$	98.6 % ( $\Theta$ = 28.34°)	100.0 % ( $\Theta$ = 30.00°)
Absorption correction	Multiscan (SADABS)	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9915 and 0.9622	0.9689 and 0.9429
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	5136 / 0 / 254	3017 / 1 / 257
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.936	1.038
Final R indices [I > 2 $\sigma$ (I)]	R1 = 0.0513, wR2 = 0.1248	R1 = 0.0313, wR2 = 0.0884
R indices (all data)	R1 = 0.1188, wR2 = 0.1444	R1 = 0.0326, wR2 = 0.0908
Absolute structure parameter	-0.5(12)	0(10)
Extinction coefficient	0.0069(19)	
Largest diff. peak and hole	0.325 and -0.306 e.Å <sup>-3</sup>	0.302 and -0.189 e.Å <sup>-3</sup>

## First synthesis of indirubin N-glycosides (red sugars)

Stefanie Libnow,<sup>a</sup> Martin Hein,<sup>a,\*</sup> Dirk Michalik<sup>b</sup> and Peter Langer<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Institut für Chemie, Universität Rostock, Albert-Einstein-Str. 3a, D-18059 Rostock, Germany

<sup>b</sup>Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock, Albert-Einstein-Str. 29a, D-18059 Rostock, Germany

Received 30 May 2006; revised 3 July 2006; accepted 6 July 2006

Available online 4 August 2006

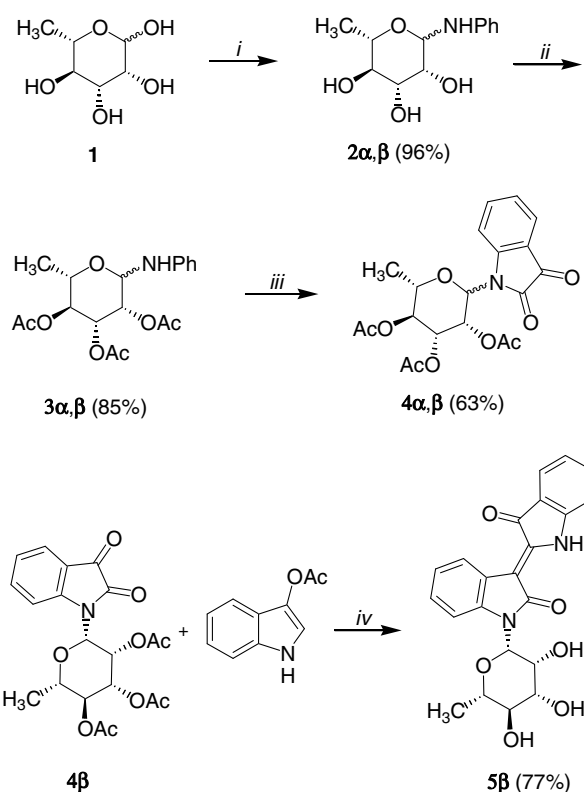
**Abstract**—The first indirubin N-glycosides were prepared by reaction of isatine N-glycosides with indoxyl acetate under basic conditions.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Glycosylated indole derivatives are of considerable pharmacological relevance (e.g., cancerostatic staurosporine, K-252d, rebeccamycin and the tjiapanazoles).<sup>1,2</sup> Recently, we have reported<sup>3</sup> the first synthesis of indigo N-glycosides (blue sugars), which represent analogues of the naturally occurring akashins.<sup>4</sup> In contrast to pharmacologically inactive parent indigo, the akashins show a considerable activity against various human tumour cell lines. Recently, the first isoindigo glycosides were prepared, which exhibit antiproliferative activity.<sup>5</sup> Indirubin, the most important isomer of indigo, and several of its derivatives exhibit considerable antiproliferative activity.<sup>6,7</sup> Herein, we report what are, to the best of our knowledge, the first syntheses of indirubin N-glycosides.

*N*-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatine (**4 $\alpha,\beta$** ) was prepared from L-rhamnose.<sup>8–12</sup> Simple indirubins have been previously prepared by reaction of a methanolic solution of indoxyl acetate with isatines.<sup>13</sup> The reaction of the pure beta anomer **4 $\beta$**  with indoxyl acetate resulted in the formation of the desired deprotected *N*-( $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin **5 $\beta$**  in up to 77% yield (Scheme 1).<sup>14</sup> During the optimisation of this reaction, the use of an excess of sodium carbonate proved to be important to achieve a complete cleavage of the acetyl protective groups of the sugar moiety.

Following this procedure, the anomericly pure indirubin glycosides of D-glucose (product **6 $\beta$** ), D-ribose (prod-

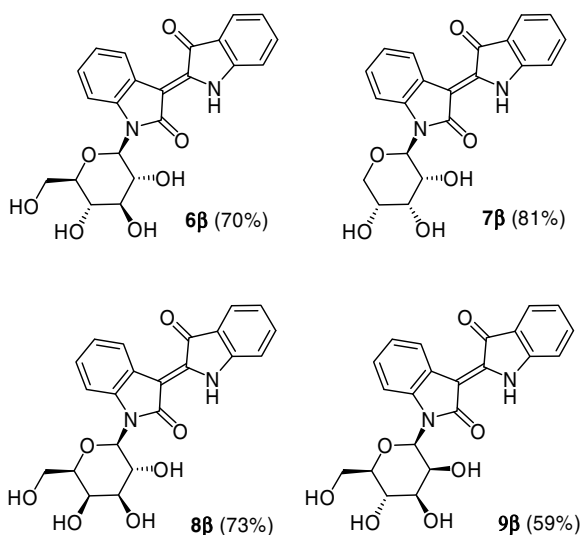


**Scheme 1.** Synthesis of *N*-( $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin **5 $\beta$** . Reagents and conditions: (i) PhNH<sub>2</sub>, EtOH, rt, 12 h; (ii) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, 0–4 °C, 8–12 h; (iii) oxalyl chloride, AlCl<sub>3</sub>, 55 °C, 1.5 h; (iv) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 4 h.

uct **7 $\beta$** ), D-galactose (**8 $\beta$** ), and D-mannose (**9 $\beta$** ) were successfully prepared in good yields starting from the

**Keywords:** *N*-Glycosyl anilines; *N*-Glycosyl isatines; Indirubin; N-Heterocycles; N-Glycosides.

\* Corresponding authors. Tel.: +49 381 4986410; fax: +49 381 4986412; e-mail: peter.langer@uni-rostock.de



**Scheme 2.** Synthesis of *N*-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)indirubin **6 $\beta$** , *N*-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)indirubin **7 $\beta$** , *N*-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)indirubin **8 $\beta$**  and *N*-( $\beta$ -D-mannopyranosyl) indirubin **9 $\beta$** ; the yields, based on the corresponding *N*- $\beta$ -glycosyl isatine, are given in brackets.

corresponding *N*-glycosyl isatines (Scheme 2). In case of L-rhamnose, both anomeric glycosyl isatines could be isolated after cyclisation of **3 $\alpha,\beta$**  with oxalyl chloride. In contrast, only traces of  $\alpha$ -anomers were detected for all other sugars. In these cases, isomerically enriched  $\beta$ -anomers ( $\beta/\alpha > 5:1$ ) of the corresponding acetylated *N*-glycosyl anilines were employed in the cyclisation reaction. However, the  $\beta/\alpha$ -ratio seems to slightly vary during the course of the reaction; otherwise, higher amounts of the  $\alpha$ -anomeric *N*-glycosyl isatines would have been detected after the reaction. The determination of the anomeric configuration of the products was carried out by two-dimensional NMR spectroscopy ( $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  NOESY,  $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$  COR, HMBC).

In conclusion, we have reported the first syntheses of deprotected *N*-glycosides of indirubin (red sugars).

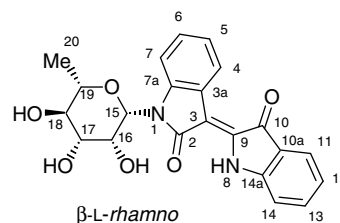
#### Acknowledgements

Financial support by the state of Mecklenburg-Vorpommern (scholarship for S.L.) is gratefully acknowledged.

#### References and notes

- Review: Gribble, G.; Berthel, S. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Elsevier Science: New York, 1993; Vol. 12, pp 365–409.
- Isolation of staurosporin: (a) Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275–282; synthesis: (b) Link, J. T.; Raghavan, S.; Gallant, M.; Danishefsky, S. J.; Chou, T. C.; Ballas, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2825–2842; pharmacological activity: (c) Yamashita, Y.; Fujii, N.; Murakata, C.; Ashizawa, T.; Okabe, M.; Nakano, H. *Biochemistry* **1992**, *31*, 12069–12075.
- (a) Hein, M.; Michalik, D.; Langer, P. *Synthesis* **2005**, *20*, 3531–3534; (b) Hein, M.; Nguyen, T. B. P.; Michalik, D.; Görls, H.; Lalk, M.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5741.
- Maskey, R. P.; Grün-Wollny, I.; Fiebig, H. H.; Laatsch, H. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 623–625; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 597–599.
- (a) Sassatelli, M.; Saab, E.; Anizon, F.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4827–4830; (b) Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Messaoudi, S.; Anizon, F.; Debiton, E.; Barthomeuf, C.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 88–100.
- Moon, M. J.; Lee, S. K.; Lee, J.-W.; Song, W. K.; Kim, S. W.; Kim, J. I.; Cho, C.; Choi, S. J.; Kim, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 237–246.
- Indirubin, the red shade of indigo. In *Life in Progress*; Meijer, L., Guyard, N., Skaltsounis, L. A., Eisenbrand, G., Ed.; Station Biologique, Roscoff, in press.
- Chavis, C.; De Gourcy, C.; Dumont, F.; Imbach, J.-L. *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 1–20.
- Douglas, J. G.; Honeyman, J. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3674–3680.
- Preobrazhenskaya, M. N.; Yartseva, I. V.; Ektova, L. V. *Nucleic Acid Chem.* **1978**, *2*, 725–727.
- Yartseva, I. V.; Ektova, L. V.; Preobrazhenskaya, M. N. *Bioorg. Khim.* **1975**, *1*, 189–194.
- Synthesis of isatine glycosides: To a stirred solution of the acetylated rhamnosyl aniline in oxalyl chloride (about 10 equiv), an equivalent amount of anhydrous aluminium chloride was added. The mixture was stirred for 1.5 h at 55 °C (TLC control). After cooling to 0 °C, ice water was added to the stirred solution. The mixture was extracted with EtOAc (3 $\times$ ). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and with water, dried (sodium sulfate) and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography to give **4 $\alpha,\beta$** . Starting with **3 $\alpha,\beta$**  (1.24 g, 3.39 mmol,  $\beta/\alpha = 2.5:1$ ), **4 $\beta$**  (320 mg, 23%) and **4 $\alpha,\beta$**  (570 mg, 40%,  $\beta/\alpha = 3:1$ ) were isolated after column chromatography (heptane/EtOAc = 3:1). The syntheses of *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)isatine,<sup>10</sup> *N*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)isatine,<sup>11</sup> *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)isatine and *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)isatine were carried out following the procedure as described above. In contrast, isomerically enriched  $\beta$ -anomers ( $\beta/\alpha > 5:1$ ) were employed as starting materials. Starting with *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -D-glucopyranosyl)aniline (1.00 g, 2.36 mmol), *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)isatine was isolated (0.34 g, 30%). *N*-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -D-ribofuranosyl)aniline (0.75 g, 2.13 mmol) was transformed into *N*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)isatine (0.18 g, 21%). Starting with *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -D-galactopyranosyl)aniline (0.80 g, 1.89 mmol), *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)isatine was isolated (0.47 g, 52%). *N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -D-mannopyranosyl)aniline (1.00 g, 2.36 mmol) was transformed into *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)isatine (0.24 g, 21%). All products were purified by column chromatography (heptane/EtOAc = 2:1).
- (a) Russell, G. A.; Kaupp, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3851–3859; (b) Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 935–946.
- Synthesis of indirubin glycosides: To a MeOH solution of the acetylated glycosyl isatine, indoxyl acetate (1.0 equiv)

and sodium carbonate (4.0 equiv) were added under argon atmosphere. The mixture was stirred for 1.5–4 h at 20 °C. The yellow to orange colour of the solution changed from red to violet. The mixture was neutralised with IR 120 (H<sup>+</sup>), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography of the residue gave the indirubin glycosides as red to violet solids: Starting with **4β** (300 mg, 0.715 mmol) (reaction time: 4 h), **5β** (224 mg, 77%) was isolated by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 20:1→10:1). <sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, DMSO) δ: 10.08 (s, 1H, NH); 8.80 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.0 Hz, H-4); 7.67 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 7.6 Hz, H-11); 7.64 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, H-7); 7.60 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>12,13</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>11,13</sub> = 1.0 Hz, H-13); 7.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 7.9 Hz, H-14); 7.23 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.0 Hz, H-6); 7.06–7.02 (m, 2H, H-5,12); 5.62 (s (br), 1H, H-15); 5.12 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>16,OH</sub> = 5.0 Hz, OH<sub>(16)</sub>); 4.96 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>18,OH</sub> = 5.0 Hz, OH<sub>(18)</sub>); 4.85 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>17,OH</sub> = 6.0 Hz, OH<sub>(17)</sub>); 3.86 (m, 1H, H-16); 3.50 (m, 1H, H-17); 3.41–3.35 (m, 2H, H-18,19); 1.27 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>19,20</sub> = 5.8 Hz, Me<sub>(20)</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz, DMSO) δ: 188.7 (C-10); 168.5 (C-2); 152.4 (C-14a); 140.9 (C-7a); 138.8 (C-9); 137.3 (C-13); 128.5 (C-6); 124.6 (C-11); 123.7 (C-4); 121.6, 121.5 (C-5,12); 120.7 (C-3a); 119.2 (C-10a); 114.9 (C-7); 113.6 (C-14); 105.5 (C-3); 82.3 (C-15); 75.5 (C-18); 73.3 (C-17); 72.0 (C-16); 71.5 (C-19); 18.3 (C-20). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>): 431.1214; found: 431.1216.



Compound **6β**: *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-glucopyranosyl)isatine (160 mg, 0.335 mmol) was converted according to the above mentioned procedure (reaction duration: 4 h). Column chromatography (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 20:1→10:1) yielded **6β** (100 mg, 70%). Compound **7β**: *N*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-β-*D*-ribosepyranosyl)isatine (120 mg, 0.296 mmol) was converted according to the above mentioned procedure (reaction duration: 1.5 h). Column chromatography (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 20:1→10:1) yielded **7β** (95 mg, 81%). Compound **8β**: *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-galactopyranosyl)isatine (200 mg, 0.419 mmol) was converted according to the above mentioned procedure (reaction duration: 3 h). Column chromatography (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 20:1→10:1) yielded **8β** (130 mg, 73%). Compound **9β**: *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-mannopyranosyl)isatine (190 mg, 0.398 mmol) was converted according to the above mentioned procedure (reaction duration: 3 h). Column chromatography (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 20:1→10:1) yielded **9β** (100 mg, 59%).

## First synthesis of oxa-analogous isoindigo-*N*-glycosides

Stefanie Libnow,<sup>a</sup> Martin Hein<sup>a</sup> and Peter Langer<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Institut für Chemie, Universität Rostock, Albert-Einstein-Str. 3a, 18059 Rostock, Germany

<sup>b</sup>Leibniz-Institut für Katalyse e. V. an der Universität Rostock, Albert-Einstein-Str. 29a, 18059 Rostock, Germany

Received 5 October 2007; revised 2 November 2007; accepted 9 November 2007

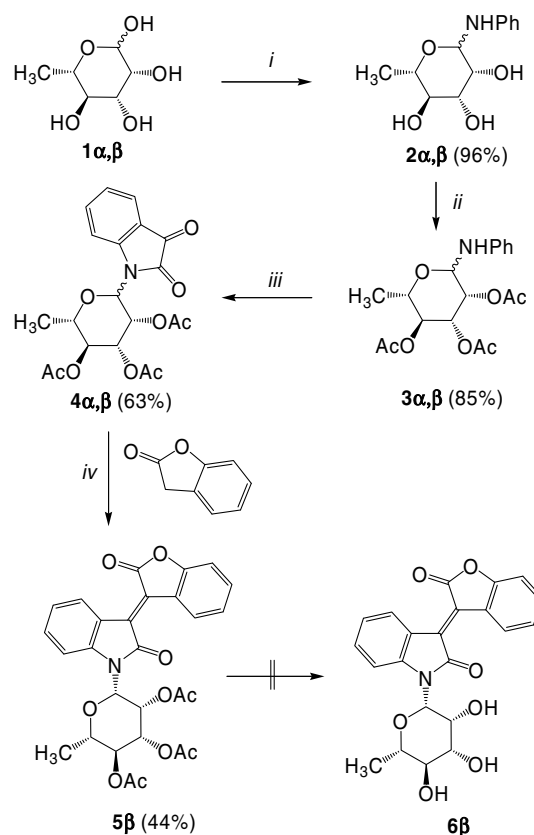
Available online 17 November 2007

**Abstract**—Lactone-analogues of isoindigo-*N*-glycosides were prepared by condensation of *N*-glycosylisatines with 2-coumaranone and subsequent deprotection.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Glycosylated indoles are of remarkable pharmacological relevance. Prominent cancerostatic derivatives include, for example, the natural products staurosporine, K-252d, rebeccamycin and the tjiapanazoles.<sup>1,2</sup> Indigo, indirubin and isoindigo contain a bis-indole framework and are found in a number of natural products. Recently, we reported<sup>3</sup> the synthesis of indigo-*N*-glycosides (blue sugars). This type of core structure is present in the akashines A–C which were isolated, by Laatsch and co-workers, from *Streptomyces* sp. GW48/1497.<sup>4</sup> In contrast to inactive parent indigo, the akashines show a remarkable cancerostatic activity against various human cancer cell lines. Indirubin, the red isomer of indigo, is the active ingredient of the traditional Chinese medicinal recipe *Danggui Longhui Wan* which has been used for the treatment of myelocytic leukaemia.<sup>5</sup> This substance and its substituted derivatives are potent inhibitors of several kinases such as GSK-3 $\beta$  and cyclin dependent kinases (CDK's).<sup>6,7</sup> Recently, we reported<sup>8</sup> the synthesis of indirubin-*N*-glycosides (red sugars) which exhibit a considerable anti-proliferative activity against various human cancer cell lines. Sassatelli et al. described the preparation of isoindigo-*N*-glycosides which also possess a considerable anti-proliferative activity and kinase inhibitory potency.<sup>9</sup> Noteworthy, both deprotected and protected isoindigo-*N*-glycosides are of pharmacological relevance. For example, the biological activity of so-called 'Natura', that is acetyl-protected  $\beta$ -D-xylopyranosyl-

*N*-isoindigo, was reported to be higher than the activity of its deprotected analogue.<sup>10,11</sup> Herein, we report the

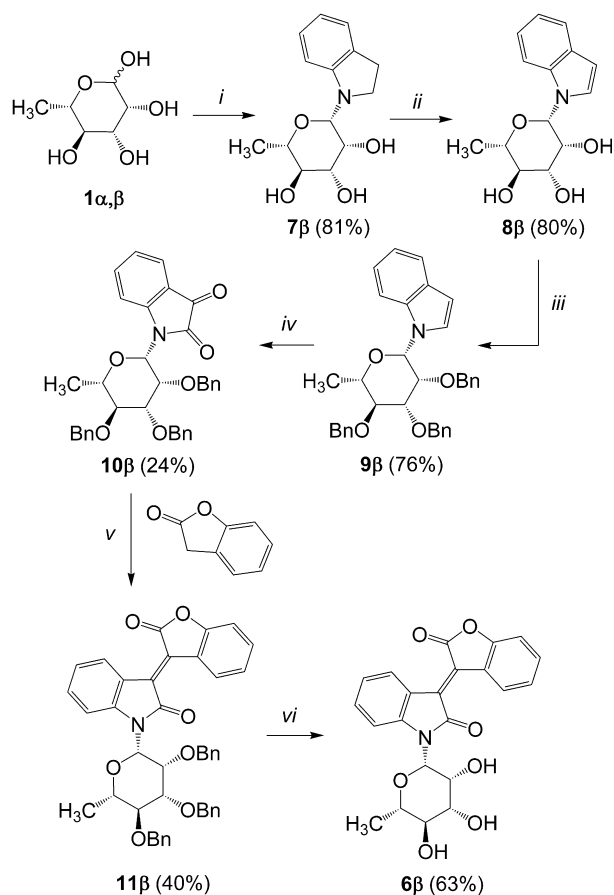


**Scheme 1.** Synthesis of acetyl-protected 3-[2'-coumaranon-3'-(*E*)-ylidene]-1-( $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol **5b**. Reagents and conditions: (i) PhNH<sub>2</sub>, EtOH, 20 °C, 12 h; (ii) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, 0–4 °C, 8–12 h; (iii) oxalyl chloride, AlCl<sub>3</sub>, 55 °C, 1.5 h; (iv) AcOH, Ac<sub>2</sub>O, NaOAc, 90 °C, 6 h.

**Keywords:** Oxa-analogous isoindigo-*N*-glycosides; Isoindigo analogues; 2-Coumaranone; *N*-Glycosylisatines; Carbohydrates; Aldol type condensation.

\* Corresponding author. Tel.: +49 381 498 6410; fax: +49 381 498 6412; e-mail: peter.langer@uni-rostock.de





**Scheme 2.** Synthesis of deprotected 3-(2'-coumaranon-3'-(*E*)-ylidene)-1-( $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)oxindol **6 $\beta$** . Reagents and conditions: (i) indoline, EtOH, 20 °C, 12 h; (ii) DDQ, dioxane, 20 °C, 12 h; (iii) NaH, BnBr, DMF, 0–4 °C, 12 h; (iv) CrO<sub>3</sub>, acetone, AcOH, H<sub>2</sub>O, 20 °C, 1.5 h; (v) AcOH, Ac<sub>2</sub>O, NaOAc, 90 °C, 2 h; (vi) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C, 2 h.

first synthesis of lactone-analogues of isoindigo-*N*-glycosides.

Acetyl-protected *N*-( $\alpha,\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatine **4 $\alpha,\beta$**  was prepared from L-rhamnose as a separable mixture of anomers (Scheme 1).<sup>12</sup> The base-mediated reaction of **4** with 2-coumaranone (3*H*-benzofuran-2-one) proved to be unsuccessful, due to cleavage of the lactone moiety. The reaction of pure  $\beta$ -anomer **4 $\beta$**  with 2-coumaranone, in the presence of acetic acid, acetic anhydride and sodium acetate,<sup>13</sup> afforded the desired oxa-analogous isoindigo-*N*-glycoside **5 $\beta$**  in up to 44% yield. However, all attempts to remove the acetyl groups of **5 $\beta$**  failed, due to base-mediated cleavage of the lactone moiety.

The problem was solved by the use of the benzyl protective group (Scheme 2). The reaction of L-rhamnose with indoline afforded anomerically pure **7 $\beta$**  which was transformed into the indol-*N*-glycoside **8 $\beta$**  by dehydrogenation (DDQ). Benzoylation and subsequent oxidation (CrO<sub>3</sub>) afforded *N*-( $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatine **10 $\beta$** . The condensation of **10 $\beta$**  with 2-coumaranone, following the conditions as described for **5 $\beta$** , afforded the red coloured condensation product **11 $\beta$**  in 40% yield.<sup>14</sup> Treatment of the latter with BBr<sub>3</sub> resulted in formation

of the desired deprotected oxa-analogous isoindigo-*N*-glycoside **6 $\beta$**  in up to 63% yield which was isolated as an orange to red solid.<sup>14</sup> The double bond between the coumaranone and the glycosylated oxindol part in the compounds **5 $\beta$** , **11 $\beta$**  and **6 $\beta$**  was found to be (*E*)-configured. This is very likely because we observed downfield shifts for the proton resonances of H-4 and H-4' (for the numbering see Ref. 14) of these compounds, which are comparable with those of the protons for similar (*E*)-configured isoindigo derivatives.<sup>9b</sup> Furthermore, we could obtain an X-ray structure analysis of a **5 $\beta$** -analogous D-mannosyl derivative, which clearly shows the (*E*)-configuration of the double bond.

In conclusion, the first synthesis of lactone-analogues of isoindigo-*N*-glycosides has been reported. Our current studies suggest that the strategy outlined herein is rather general and can be successfully applied to the synthesis of a variety of derivatives containing different carbohydrate moieties. Noteworthy, it also proved to be possible to prepare oxa-analogous indirubin-*N*-glycosides by condensation of *N*-glycosylated isatines with 3-coumaranone.

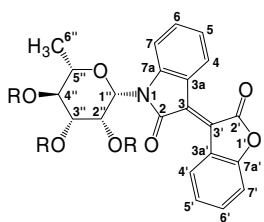
#### Acknowledgement

Financial support by the state of Mecklenburg-Vorpommern (scholarship for S.L.) is gratefully acknowledged.

#### References and notes

- Review: Gribble, G.; Berthel, S.. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Elsevier Science: New York, 1993; Vol. 12, pp 365–409.
- Isolation of staurosporin: (a) Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275–282; Synthesis: (b) Link, J. T.; Raghavan, S.; Gallant, M.; Danishefsky, S. J.; Chou, T. C.; Ballas, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2825–2842; Pharmacological activity: (c) Yamashita, Y.; Fujii, N.; Murakata, C.; Ashizawa, T.; Okabe, M.; Nakano, H. *Biochemistry* **1992**, *31*, 12069–12075.
- (a) Hein, M.; Michalik, D.; Langer, P. *Synthesis* **2005**, *20*, 3531–3534; (b) Hein, M.; Nguyen, T. B. P.; Michalik, D.; Görls, H.; Lalk, M.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5741–5745.
- Maskey, R. P.; Grün-Wollny, I.; Fiebig, H. H.; Laatsch, H. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 623–625; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 597–599.
- Xiao, Z.; Hao, Y.; Liu, B.; Qian, L. *Leukemia Lymphoma* **2002**, *43*, 1763–1768.
- Beauchard, A.; Ferandin, Y.; Frere, S.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Thiery, V.; Besson, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6434–6443.
- Moon, M. J.; Lee, S. K.; Lee, J.-W.; Song, W. K.; Kim, S. W.; Kim, J. I.; Cho, C.; Choi, S. J.; Kim, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 237–246.
- Libnow, S.; Hein, H.; Michalik, D.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6907–6909.
- (a) Sassatelli, M.; Saab, E.; Anizon, F.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4827–4830; (b) Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Messaoudi, S.; Anizon, F.;

- Debiton, E.; Barthelemy, C.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 88–100; (c) Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Aboab, B.; Anizon, F.; Dorian, F.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Anti-Cancer Drugs* **2007**, *18*, 1069–1074.
10. Wang, L.; Liu, X.; Chen, R. U.S. Patent 6,566,341, 2003; *Chem. Abstr.* *138*, 379213.
11. Wang, L.; Liu, X.; Chen, R. WO Patent 03051900, 2003; *Chem. Abstr.* *139*, 47135.
12. (a) Chavis, C.; De Gourcy, C.; Dumont, F.; Imbach, J.-L. *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 1–20; (b) Douglas, J. G.; Honeyman, J. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3674–3680; (c) Preobrazhenskaya, M. N.; Yartseva, I. V.; Ektova, L. V. *Nucleic Acid Chem.* **1978**, *2*, 725–727; (d) Yartseva, I. V.; Ektova, L. V.; Preobrazhenskaya, M. N. *Bioorg. Khim.* **1975**, *1*, 189–194.
13. Similar conditions were previously employed for the aldol condensation of thiazolidinones with isatin: Altuntas, H.; Ates, Ö.; Uydes-Dogan, B. S.; Alp, F. I.; Kaleli, D.; Özdemir, O.; Birteksöz, S.; Ötük, G.; Satana, D.; Uzun, M. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **2006**, *56*, 239–248.
14. *Synthesis of oxa-analogous isoindigo-N-glycosides*: To a acetic acid/acetic anhydride (2:1) solution of the acetylated glycosyl isatine, 2-coumaranone (1.5 equiv) and sodium acetate (3.0–4.0 equiv) were added. The mixture was stirred at 90 °C upon completion of the reaction (tlc-control). The yellow colour of the solution changed to red. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (silica gel).



*3-[2'-(E)-Coumaranon-3'-(E)-ylidene]-1-(2'',3'',4''-tri-O-acetyl-beta-L-rhamnopyranosyl)oxindol (5b)*: reaction time: 6 h. Starting with **4b** (180 mg, 0.34 mmol), **5b** was isolated (44%, 100 mg) by column chromatography (*n*-heptane/EtOAc = 5:1 → 2:1) as an orange to red solid;  $R_f$  0.64 (*n*-heptane/EtOAc = 1:3); mp = 101–103 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.11, 8.97 (2dd,  $^4J_{4',6'} = 1.1$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 8.3$  Hz, 2H, H-4, H-4'); 7.54 (dd,  $^4J_{5',7'} = 1.1$  Hz,  $^3J_{6',7'} = 8.1$  Hz, 1H, H-7\*); 7.45 (dt,  $^4J_{4',6'} = 1.3$  Hz,  $^3J_{5',6'} = ^3J_{6',7'} = 7.8$  Hz, 1H, H-6\*); 7.35 (dt,  $^4J_{4',6'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{5',6'} = ^3J_{6',7'} = 7.7$  Hz, 1H, H-6\*); 7.19 (\*dt',  $^4J_{5',7'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{4',5'} = ^3J_{5',6'} = 7.8$  Hz, 1H, H-5\*); 7.12–7.02 (m,  $^4J = 1.2$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, H-5\*, H-7\*); 5.98 (d,  $^3J_{1'',2''} = 1.5$  Hz, 1H, H-1''); 5.61 (dd,  $^3J_{1'',2''} = 1.5$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.0$  Hz, 1H, H-2''); 5.30–5.19 (m,  $^3J_{2'',3''} = 3.1$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.2$  Hz, 2H, H-3'', H-4''); 3.82–3.72 (m,  $^3J_{4'',5''} = 9.2$  Hz,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz, 1H, H-5''); 2.10, 1.98, 1.85 (3s, 9H,  $3 \times \text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 1.37 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz, 3H, H-6'');  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.9, 169.7, 169.7 (3s,  $3 \times \text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 167.1, 166.4 (C-2, C-2'); 155.5 (C-7a'); 143.0 (C-7a); 133.9, 127.8 (C-3, C-3'); 133.9, 132.7 (C-6, C-6'); 129.8, 129.2 (C-4, C-4'); 124.1, 122.8 (C-5, C-5'); 122.9, 121.1 (C-3a, C-3a'); 113.4, 110.5 (C-7, C-7'); 80.6 (C-1''); 74.2 (C-5''); 70.6 (C-3''); 70.2 (C-2''); 70.1 (C-4''); 20.8, 20.8, 20.5 (3s,  $3 \times \text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 17.7 (C-6''). MS

(EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 535 (16) [ $\text{M}^+$ ], 273 (33) [sugar], 153 (100) [sugar-2HOAc]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_{10}$  ( $[\text{M}^+]$ ): 535.14730; found 535.14747.

*3-[2'-(E)-Coumaranon-3'-(E)-ylidene]-1-(2'',3'',4''-tri-O-benzyl-beta-L-rhamnopyranosyl)oxindol (11b)*: reaction time: 3 h. Starting with **10b** (300 mg, 0.53 mmol), **11b** was isolated (40%, 141 mg) by column chromatography (*n*-heptane/EtOAc = 15:1 → 8:1) as a red to brown syrup;  $R_f$  0.47 (*n*-heptane/EtOAc = 2:1);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.02 (d,  $^3J_{4',5'} = 8.2$  Hz, 1H, H-4\*); 8.93 (d,  $^3J_{4',5'} = 8.0$  Hz, 1H, H-4\*); 7.60 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Heteroaryl); 7.46 (dt,  $^4J = 1.1$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, Heteroaryl); 7.41–7.27 (m, 11H, Heteroaryl, Ph); 7.22–7.00 (m, 6H, Heteroaryl, Ph); 6.88–6.83 (m, 2H, Ph); 5.62 (d,  $^3J_{1'',2''} = 1.1$  Hz, 1H, H-1''); 5.00 (d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.80, 4.75 (2d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.72 (d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.69 (d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.42 (d,  $^2J_{\text{Ha,Hb}} = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.16 (m, 1H, H-2''); 3.83–3.72 (m,  $^3J_{2'',3''} = 3.2$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.4$  Hz, 2H, H-3'', H-4''); 3.55 (q,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz, 1H, H-5''); 1.43 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.1$  Hz, 3H, H-6'');  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.2, 166.4 (C-2, C-2'); 155.3, 144.2 (C-7a', C-7a); 138.2, 138.0, 137.0 (3s,  $3 \times \text{C}_{\text{quart}}\text{-Ph}$ ); 135.1, 126.7 (C-3, C-3'); 133.4, 133.2 (2s,  $2 \times \text{CH}$ ); 129.5, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 128.0, 128.0, 127.8, 127.8, 127.7, 127.5 (17s,  $15 \times \text{CH-Ph}$ ,  $2 \times \text{CH}$ ); 123.9, 122.4 (2s,  $2 \times \text{CH}$ ); 123.0, 121.0 (C-3a, C-3a'); 115.1, 110.4 (C-7, C-7'); 83.0, 82.4, 79.7, 75.6, 75.3 (C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 75.4, 74.9, 72.6 (3s,  $3 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ); 18.1 (C-6''). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 679 (1) [ $\text{M}^+$ ], 259 (8), 181 (15), 91 (100). HRMS (EI, 70 eV): calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{37}\text{NO}_7$  ( $[\text{M}^+]$ ): 679.25645; found 679.25552.

*3-(2'-(E)-Coumaranon-3'-(E)-ylidene)-1-beta-L-rhamnopyranosyl-oxindol (6b)*: To a cooled (–78 °C)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -solution (3 mL) of **11b** (130 mg, 0.19 mmol) was added  $\text{BBr}_3$  (1 M solution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2.85 mmol). After stirring for 2 h at –78 °C, an aqueous solution of sodium bicarbonate was added at –78 °C. The mixture was allowed to warm to 20 °C and was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc) to give **6b** (49 mg, 63%) as an orange to red solid;  $R_f$  0.08 (EtOAc); mp 284–285 °C;  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO):  $\delta$  = 9.10, 8.80 (2d,  $^4J_{4,5} = ^3J_{4',5'} = 8.1$  Hz, 2H, H-4, H-4'); 7.65 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, H-7\*); 7.58, 7.37 (pt,  $^3J = 7.8$  Hz, 2H, H-6, H-6'); 7.32–7.02 (m,  $^3J = 7.8$  Hz, 2H, H-7\*, H-5\*); 7.03 (t,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H, H-5\*); 5.64 (s, 1H, H-1''); 5.15 (d,  $^3J_{2'',\text{OH}} = 5.0$  Hz, 1H, OH); 4.99 (d,  $^3J_{4'',\text{OH}} = 4.8$  Hz, 1H, OH); 4.87 (d,  $^3J_{3'',\text{OH}} = 5.5$  Hz, 1H, OH); 3.88 (m,  $^3J_{2'',3''} = 3.4$  Hz, 1H, H-2''); 3.50 (m, 1H, H-3''); 3.39, 3.36 (m, 2H, H-4'', H-5''); 1.28 (d,  $^3J_{5'',6''} = 5.0$  Hz, 3H, H-6'');  $^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz, DMSO):  $\delta$  = 167.0, 166.2 (C-2, C-2'); 155.1, 145.0 (C-7a, C-7a'); 134.5, 126.9 (C-3, C-3'); 134.1, 133.0 (C-6, C-6'); 129.3, 128.1 (C-4, C-4'); 124.0, 121.8 (C-5, C-5'); 122.9, 120.4 (C-3a, C-3a'); 115.5, 110.7 (C-7, C-7'); 82.7 (C-1''); 75.6, 71.5 (C-4'', C-5''); 73.2 (C-3''); 72.0 (C-2''); 18.2 (C-6''). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 409 (14) [ $\text{M}^+$ ], 263 (100) [aglyconH], 235 (53), 132 (25). HRMS (EI, 70 eV): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_7$  ( $[\text{M}^+]$ ): 409.11560; found 409.11583.

\*The asterisk indicates that it was not possible to distinguish between the both aromatic rings; for example, if a shift for H-4\* is given, it can be either the one for H-4 or H-4'.

# Synthesis of indirubin-*N'*-glycosides and their anti-proliferative activity against human cancer cell lines

Stefanie Libnow,<sup>a</sup> Karen Methling,<sup>b</sup> Martin Hein,<sup>a</sup> Dirk Michalik,<sup>c</sup> Manuela Harms,<sup>b</sup> Kristian Wende,<sup>b</sup> Anke Flemming,<sup>a</sup> Martin Köckerling,<sup>a</sup> Helmut Reinke,<sup>a</sup> Patrick J. Bednarski,<sup>b</sup> Michael Lalk<sup>b</sup> and Peter Langer<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup>Institut für Chemie der Universität Rostock, Albert-Einstein-Straße 3a, D-18059 Rostock, Germany

<sup>b</sup>Institut für Pharmazie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Friedrich-Ludwig-Jahn-Straße 17, D-17487 Greifswald, Germany

<sup>c</sup>Leibniz Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock, Albert-Einstein-Straße 29a, D-18059 Rostock, Germany

Received 2 January 2008; revised 27 March 2008; accepted 1 April 2008

Available online 6 April 2008

**Abstract**—The first indirubin-*N'*-glycosides were prepared based on reactions of isatin-*N'*-glycosides with indoxyls. The products show a significant anti-proliferative activity against various human cancer cell lines. Good results were observed for an indirubin-*N'*-mannoside which was shown to have medium to high anti-proliferative activity against all investigated cell lines. The highest activities and selectivities against the MCF-7 breast cancer cell line were observed for indirubin-*N'*-rhamnosides.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

In recent years, there has been a dramatic renewal of the interest in indirubin—the red isomer of the well-known dye indigo—due to the discovery of its great pharmacological potential.<sup>1</sup> The pharmacological activity of indirubin has been known for a long time. In fact, it is the active ingredient of the traditional Chinese medicinal recipe *Danggui Longhui Wan* for the treatment of myelocytic leukemia.<sup>2</sup> Recently, Meijer and coworkers showed that indirubin derivatives selectively inhibit cyclin-dependent kinases (CDKs), which represent important components of cell cycles taking place in many human tumors, and thus have a great potential for the treatment of cancer.<sup>3,4</sup> The anti-proliferative effect of indirubin on human cancer cells is based on the inhibition of genes or proteins which regulate cell cycle progression.<sup>5</sup> The inhibition of GSK-3 $\beta$  and CDK5 by indirubin derivatives, important for treatment of Alzheimer's disease, has also been studied.<sup>6,7</sup> Indirubin-3'-monoxime was shown to influence p27<sup>Kip1</sup> transcription and to inhibit C-Jun NH2-terminal kinase, which plays an important role in neuronal apoptosis.<sup>8–10</sup> In addition, it was reported that indirubin-3'-monoxime

can selectively stop centrosome duplication in tumor cells without affecting normal cells.<sup>4</sup> The anti-proliferative activity of substituted indirubin derivatives against various cancer cell lines and CDK2 inhibitory activity have recently been studied.<sup>11</sup> Some years ago, Laatsch et al. reported the isolation of *N*-glycosides of indigo.<sup>12</sup> In contrast to pharmacologically inactive indigo, the indigo-*N*-glycosides (akashines) show a significant antiproliferative activity against various human cancer cell lines. Owing to the strong activity of the akashines, we set up a program directed towards the synthesis of *N*-glycosides of indigo (blue sugars)<sup>13</sup> and of indirubin (red sugars).<sup>14</sup> Herein, we report full details of the synthesis of indirubin-*N'*-glycosides. With respect to our preliminary communication in this field,<sup>14</sup> we studied the scope of our synthetic strategy and disclose, for the first time, the anti-proliferative activity of various indirubin-*N'*-glycosides on human cancer cells in vitro, which is considerably higher than the activity of the corresponding non-glycosylated indirubins.

## 2. Results and discussion

### 2.1. Chemistry

Indirubins are available by reaction of a methanol solution of indoxyl acetate with isatines under oxygen-free

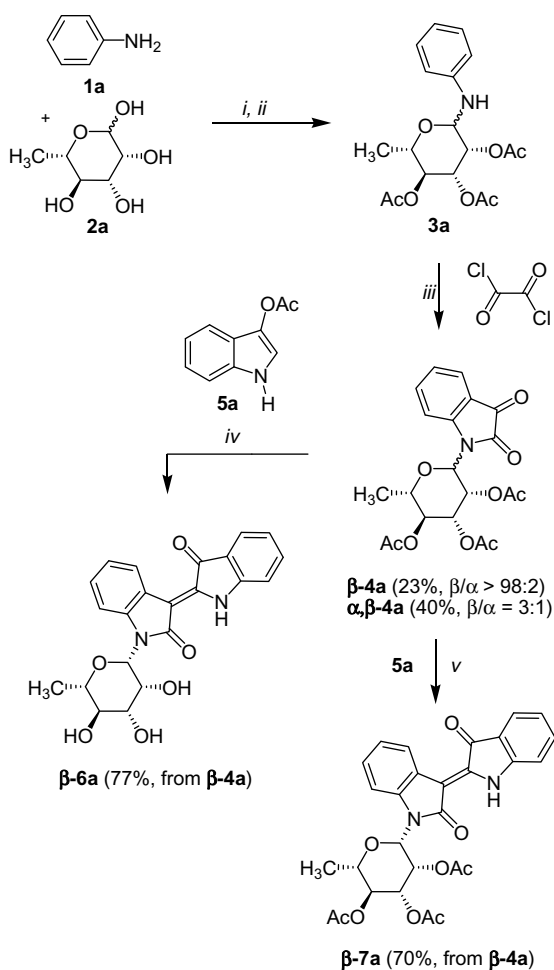
**Keywords:** Anti-proliferative activity; Carbohydrates; *N*-heterocycles; Indirubin.

\* Corresponding author. Tel.: +49 381 498 6410; fax: +49 381 498 6411; e-mail: peter.langer@uni-rostock.de

atmosphere. This transformation could be successfully employed for the synthesis of indirubin-*N*-glycosides. The starting materials, *N*-glycosyl isatines **4a–e**, were prepared from rhamnose, glucose, galactose and mannose in three steps (Scheme 1). The reaction of the free sugars with different anilines and subsequent acetylation afforded the *N*-glycosyl anilines **3a–e**.<sup>15</sup> The AlCl<sub>3</sub>-mediated cyclization<sup>16</sup> of **3a–e** with oxalyl chloride afforded the *N*-glycosyl isatines **4a–e**. The isatin-*N*-rhamnosides were formed as separable mixtures of anomers  $\alpha$ -**4a** and  $\beta$ -**4a**. The major isomer,  $\beta$ -**4a**, could be readily isolated in anomerically pure form in good yield. The  $\alpha$ -anomer could be isolated by chromatographic separation of the combined anomerically enriched fractions of several reaction batches. Isatine-*N*-rhamnoside **4b** was prepared in good yield as a mixture of anomers ( $\beta/\alpha > 3.5:1$ ). Recrystallization gave the pure  $\beta$ -anomer  $\beta$ -**4b**. The reaction of the latter with **5a** afforded the indirubin-*N*-rhamnoside  $\beta$ -**6b**. The cyclization of oxalyl chloride with *N*-glycosyl anilines **3c–e**, employed as isomerically enriched  $\beta$ -anomers ( $\beta/\alpha > 5:1$ ), gave isatine-*N*-glucoside  $\beta$ -**4c**, isatine-*N*-galactoside  $\beta$ -**4d**, and isatine-*N*-mannoside  $\beta$ -**4e**. All products were isolated as the pure  $\beta$ -anomers. Only traces of  $\alpha$ -anomers were

formed in these reactions. The configurations of all isatine-*N*-glycosides were established by spectroscopic methods. The molecular structures of rhamnosyl derivatives  $\beta$ -**4a** and  $\beta$ -**4b** were independently confirmed by X-ray structure analysis (Figs. 3 and 4).

The Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-mediated reaction of indoxyl acetate (**5a**) with isatine-*N*-glycoside  $\beta$ -**4a** (MeOH, 20 °C, 4 h) afforded the deprotected *N'*-( $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin  $\beta$ -**6a** in 77% yield (Scheme 1, Table 1). During the optimization of this reaction, the use of an excess of sodium carbonate proved to be important to achieve a complete cleavage of the acetyl protective groups of the sugar moiety. For the sake of a convenient structural elucidation,  $\beta$ -**6a** was transformed, by treatment with acetic anhydride/pyridine, into its tetra-*O*-acetate  $\beta$ -**7a**. The reaction of **5a** with  $\beta$ -**4b** gave the deprotected *N'*-( $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin  $\beta$ -**6b**. The condensation of **5a** with  $\beta$ -**4c**,  $\beta$ -**4d**, and  $\beta$ -**4e** gave rise to the formation of *N'*-( $\beta$ -D-gluco-pyranosyl)indirubin ( $\beta$ -**6c**), *N'*-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-indirubin ( $\beta$ -**6d**), and *N'*-( $\beta$ -D-mannopyranosyl)indirubin ( $\beta$ -**6e**) which were transformed into their acetylated derivatives  $\beta$ -**7c**,  $\beta$ -**7d**, and  $\beta$ -**7e**, respectively.



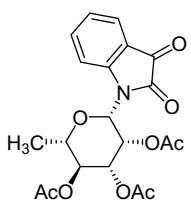
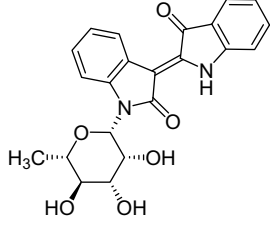
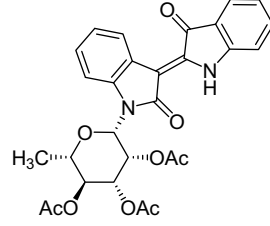
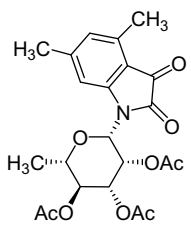
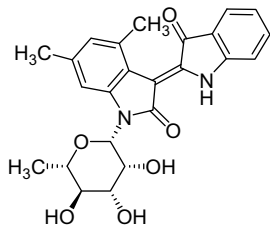
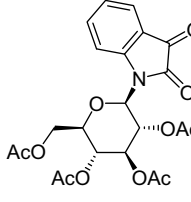
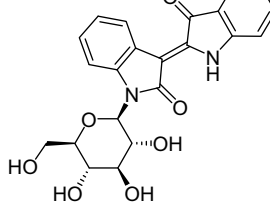
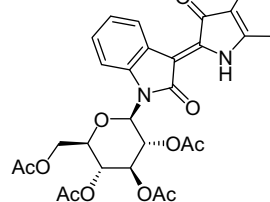
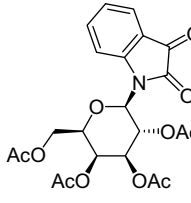
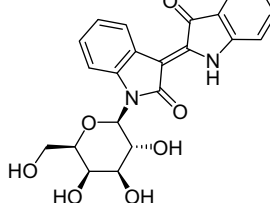
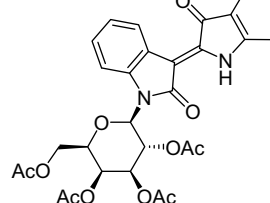
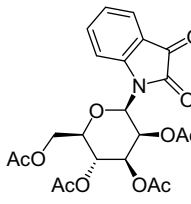
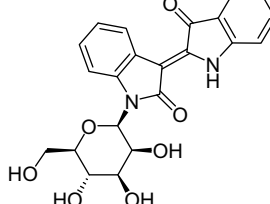
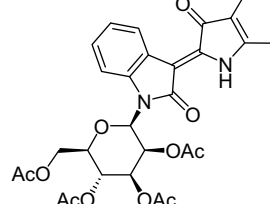
**Scheme 1.** Synthesis of *N*-glycosyl indirubines. Reagents and conditions: (i) EtOH, rt, 12 h; (ii) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, 0–4 °C, 12 h; (iii) AlCl<sub>3</sub>, 55 °C, 1.5 h; (iv) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 20 °C, 4 h; (v) 1—Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 20 °C, 4 h; 2—Ac<sub>2</sub>O/pyridine = 1:1, 0 °C, 12 h.

The Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-mediated reaction of isatine-*N*-rhamnoside  $\beta$ -**4a** with chlorinated indoxyl acetate **5b**<sup>17</sup> and subsequent acetylation of the crude product afforded the tetra-*O*-acetylated indirubin-*N'*-rhamnoside  $\beta$ -**7f** in 63% yield (Scheme 2). The acetylation was necessary, as a mixture of partially deprotected products was formed during the condensation. Stirring of a methanol solution of  $\beta$ -**7f** in the presence of a catalytic amount of KO<sup>t</sup>Bu (0.06 equiv) gave the deprotected rhamnoside  $\beta$ -**6f** in 72% yield.

The reaction of isatine-*N*-rhamnoside  $\alpha$ -**4a** with indoxyl acetates **5a** and **5b** and subsequent acetylation gave the tetra-*O*-acetylated indirubin-*N'*-rhamnosides  $\alpha$ -**7a** and  $\alpha$ -**7f**, respectively (Scheme 3). The KO<sup>t</sup>Bu-catalyzed deacetylation of the latter afforded the deprotected rhamnosides  $\alpha$ -**6a** and  $\alpha$ -**6f**. The rhamnosylated indirubin-3-oxime  $\beta$ -**9a** was prepared by reaction of *O*-acetylated indirubin-*N'*-glycoside  $\beta$ -**7a** with hydroxylamine hydrochloride (to give  $\beta$ -**8a**) and subsequent deprotection (Scheme 4). The glycosylated oxime  $\beta$ -**9a** was prepared in order to compare its anti-proliferative activity with that of the aglycon (*vide infra*). Crystals of the *O*-acetylated indirubin-3-oxime derivative  $\beta$ -**8a** were suitable for X-ray structural analysis (Fig. 5).

The configuration and conformation of the products was studied in detail by NMR spectroscopy. The assignment of the signals was established by DEPT and two-dimensional <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H COSY and <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C correlation spectra (HETCOR, HSQC). In addition, <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H NOESY and <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C HMBC spectra were recorded for compounds  $\beta$ -**4c**,  $\beta$ -**6c**,  $\beta$ -**7a**, and  $\beta$ -**7c**. For example, in the HMBC spectrum of  $\beta$ -**6c** the following correlations are found: NH with C-2, C-3, C-3a, and C-7a; H-4' with C-3', C-6', and C-7a'; H-6' with C-7a'; H-4 with C-6 and C-7a; H-6 with C-7a. In the NOESY spectrum of  $\beta$ -**6c**, NOE cross peaks are observed for protons H-5

**Table 1.** Synthesis of *N'*-glycosyl indirubins from *N*-glycosyl anilines

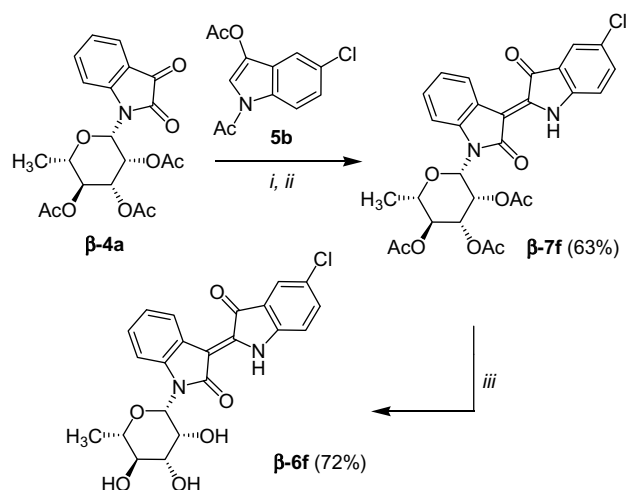
Series	% (4) <sup>a</sup>	% (6) <sup>a</sup>	% (7) <sup>a</sup>
L-Rhamno	 <b>β-4a</b> (23%, β/α > 98:2) <b>α,β-4a</b> (40%, β/α = 3:1)	 <b>β-6a</b> (77%, β/α > 98:2)	 <b>β-7a</b> (70% based on <b>β-4a</b> , β/α > 98:2)
L-Rhamno	 <b>α,β-4b</b> (76%, β/α = 3.5:1)	 <b>β-6b</b> (62%, β/α > 98:2)	
D-Gluco	 <b>β-4c</b> (30%, β/α > 98:2) <sup>16</sup>	 <b>β-6c</b> (70%, β/α > 98:2)	 <b>β-7c</b> (75% based on <b>β-6c</b> , β/α > 98:2)
D-Galacto	 <b>β-4d</b> (52%, β/α > 98:2)	 <b>β-6d</b> (73%, β/α > 98:2)	 <b>β-7d</b> (70% based on <b>β-6d</b> , β/α > 98:2)
D-Manno	 <b>β-4e</b> (21%, β/α > 98:2)	 <b>β-6e</b> (59%, β/α > 98:2)	 <b>β-7e</b> (60% based on <b>β-6e</b> , β/α > 98:2)

<sup>a</sup> Yields of isolated products.

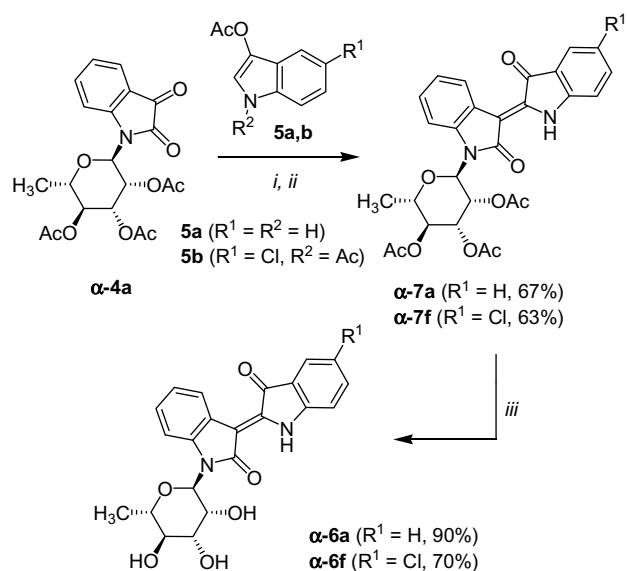
with H-4 and H-6; H-5' with H-4' and H-6'; H-7' with H-1'' and H-4''; H-5'' with H-1'', H-3'' and H-6''. These findings confirm the assignments given for the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR signals of the indirubin and the sugar moiety. Furthermore, the stereochemistry of the pyranosyl ring was proven by the NOE's found in the NOESY spectrum for the protons H-1'', H-3'', and H-5'' (Fig. 1).

The β-configuration at carbon atom C-1'' is also confirmed by the coupling constant <sup>3</sup>J<sub>1'',2''</sub> = 9.5 Hz for H-

1'' and H-2'' indicating a bis-axial position of these protons. Based on the coupling constants <sup>3</sup>J<sub>1'',2''</sub> (<sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> for **β-4d**) ~9 Hz the *D-gluco* and *D-galacto* pyranosides can be considered as β-anomers with a <sup>4</sup>C<sub>1</sub> conformation. In case of the *D-manno* derivatives **β-4e**, **β-6e**, and **β-7e**, exhibiting smaller coupling constants (<sup>3</sup>J < 1.5 Hz), the anomeric configuration could not be assigned based on the analysis of the coupling constants. However, the β-configuration could be unambiguously assigned based on NOESY measurements carried out for **β-4e**. The cor-



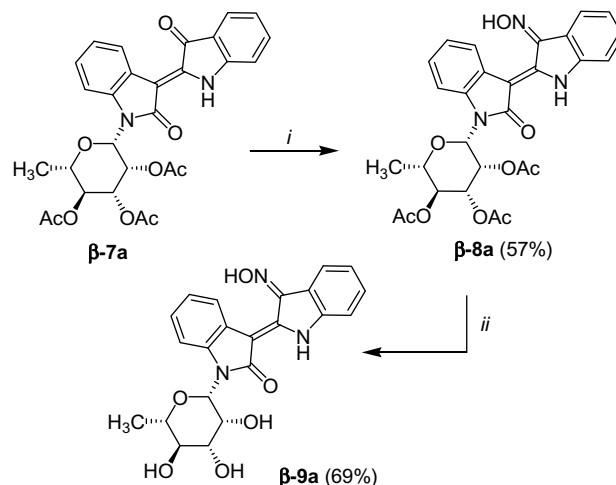
**Scheme 2.** Synthesis of the indirubin-*N'*-rhamnoside  **$\beta$ -6f**. Reagents and conditions: (i)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 20 °C, 2 h; (ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, 0 °C, 12 h; (iii)  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (cat.), MeOH, 20 °C, 12 h.



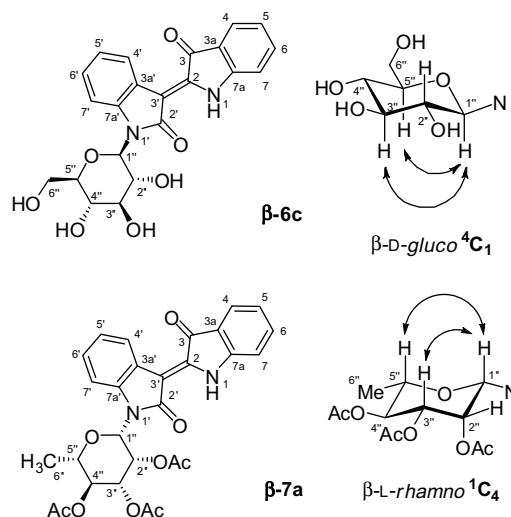
**Scheme 3.** Synthesis of  **$\alpha$ -6a** and  **$\alpha$ -6f**. Reagents and conditions: (i)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 20 °C, 2 h; (ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, 0–4 °C, 12 h; (iii)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , MeOH, 20 °C, 12 h.

relations of proton H-1' with H-3' and H-5' prove an axial position of these protons.

Those *L*-rhamno derivatives, which show small vicinal coupling constants [i.e.,  $^3J_{1'',2''} < 1.6$  Hz (for  **$\beta$ -6a**,  **$\beta$ -6b**,  **$\beta$ -6f**,  **$\beta$ -7a**,  **$\beta$ -7b**,  **$\beta$ -7f**), and  $^3J_{1',2'} = 1.5$  Hz (for  **$\beta$ -4a**,  **$\beta$ -4b**)], have to be assigned to  $\beta$ -anomeric structures with  $^1\text{C}_4$  conformation. The  $\beta$ - $^1\text{C}_4$  conformation of  **$\beta$ -7a** was independently confirmed by a NOESY experiment in which relevant NOE correlations were observed for protons H-1'', H-3'', and H-5'' proving their axial position (Fig. 1). Those *L*-rhamnosides, which exhibit larger vicinal coupling constants [i.e.,  $^3J_{1'',2''} = 8.5$  Hz ( **$\alpha$ -6a**,  **$\alpha$ -6f**),  $^3J_{1',2'} = 4.6$ –4.7 Hz ( **$\alpha$ -7a**,  **$\alpha$ -7f**), and  $^3J_{1',2'} = 5.7$  Hz ( **$\alpha$ -4a**)], have to be assigned to the  $\alpha$ -anomers. The coupling constants  $^3J_{1',2'} = 8.5$  Hz of the deprotected

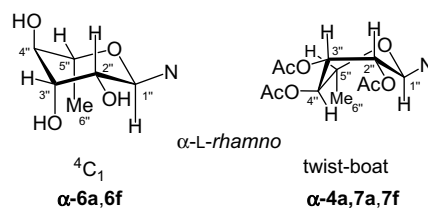


**Scheme 4.** Synthesis of the glycosylated indirubin-3-monoxim  **$\beta$ -9a**. Reagents and conditions: (i)  $\text{H}_2\text{NOH-HCl}$ , pyridine, 90 °C, 7 h; (ii)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , MeOH, 20 °C, 12 h.



**Figure 1.** Numbering of the atoms for NMR assignment and relevant NOE correlations for  **$\beta$ -6c** and  **$\beta$ -7a**.

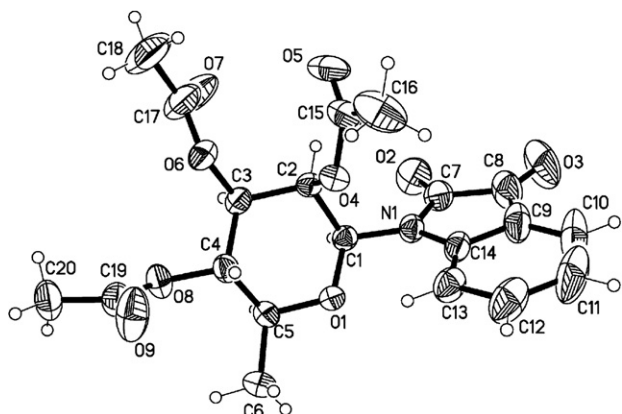
rhamnosides  **$\alpha$ -6a** and  **$\alpha$ -6f** clearly indicate a bis-axial position of protons H-1'' and H-2'' confirming a  $^4\text{C}_1$  conformation (Fig. 2). In contrast, the protected derivatives  **$\alpha$ -4a**,  **$\alpha$ -7a**, and  **$\alpha$ -7f** seem to prefer a twisted boat conformation. This can be concluded from the smaller coupling constants  $^3J_{1'',2''}$  ( $^3J_{1',2'}$  for  **$\alpha$ -4a**) = 4.6–5.7 Hz as well as from the increase of the coupling constants



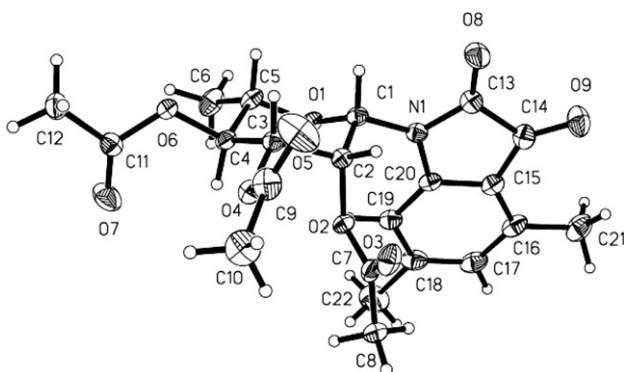
**Figure 2.** Configurations and conformations of acetylated and deacetylated isatine- and indirubin-*N'*- $\beta$ -*L*-rhamnopyranosides.

${}^3J_{3'',4''} \sim {}^3J_{4'',5''}$  ( ${}^3J_{3',4'} \sim {}^3J_{4',5'}$  for  $\alpha$ -**4a**)  $\cong$  7 Hz compared to the corresponding deprotected indirubin-*N'*-rhamnosides. The  ${}^1C_4$  conformation should be excluded, because coupling constants  ${}^3J_{3',4'}$  and  ${}^3J_{4',5'}$  of at least 9 Hz would have been expected (corresponding to a full axial arrangement of these protons similar to the  $\beta$ - ${}^1C_4$  sugars discussed above).

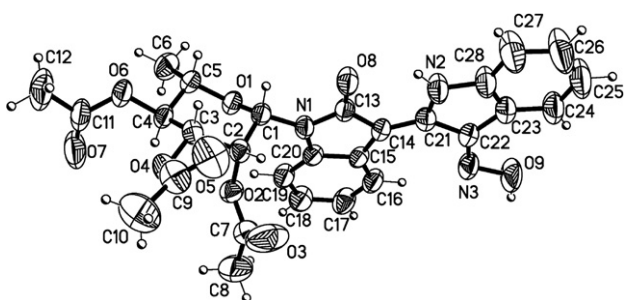
The molecular structures of  $\beta$ -**4a**,  $\beta$ -**4b**, and  $\beta$ -**8a** were independently confirmed by X-ray crystal structure analyses (Figs. 3–5).<sup>18</sup>



**Figure 3.** ORTEP plot of  $\beta$ -**4a** (50% probability of the thermal ellipsoids).



**Figure 4.** ORTEP plot of  $\beta$ -**4b** (30% probability of the thermal ellipsoids).



**Figure 5.** ORTEP plot of  $\beta$ -**8a** (50% probability of the thermal ellipsoids).

## 2.2. Biological evaluation

The anti-proliferative activity of indirubin-*N'*-glycosides **6a–f** and **9a** against four adherent human cancer cell lines [bladder (5637), small cell lung (A-427), esophageal (Kyse-70), and breast (MCF-7)] was studied (Table 2). The shapes of the dose–response curves were rather broad over the five concentrations tested, in contrast to the dose–response curves of many antitumor agents. The  $IC_{50}$  values obtained for indirubin-*N'*-glycosides **6a–f** and **9a** are summarized in Table 1. Rhamnosides  $\alpha$ -**6a**,  $\beta$ -**6a** and  $\beta$ -**6b** were insoluble in the culture medium at concentrations above 12.5 and 25  $\mu$ M, respectively; thus, the growth inhibition could only be examined in the MCF-7 cell line, where  $\alpha$ -**6a** and  $\beta$ -**6b** proved to be very potent. In the other three cell lines, less than 20% growth inhibition was observed at concentrations of 12.5  $\mu$ M. The  $IC_{50}$  values of rhamnosides  $\alpha$ -**6a** and  $\beta$ -**6a** (tested against MCF-7 cells) are comparable to those observed for etoposide.

The rhamnosides  $\alpha$ -**6f**,  $\beta$ -**6f**, and  $\beta$ -**6b**, containing a substituted indirubin moiety, show a lower activity compared to those rhamnosides containing a non-substituted indirubin moiety. Noteworthy, rhamnoside  $\alpha$ -**6f** shows a better selectivity for MCF-7 cancer cells. Rhamnoside  $\beta$ -**6f**, containing a chlorinated indirubin moiety, possesses a higher, but less selective anti-proliferative activity against all cell lines. The galactoside  $\beta$ -**6d** exhibits the lowest activity followed by the oxime  $\beta$ -**9a** which shows the lowest selectivity of all compounds tested.

The activities of compounds **6c–e** were comparable with chlorambucil. Comparing the activities of glycosides **6c–e** against all cell lines, mannoside  $\beta$ -**6e** was found to be most potent, followed by glucoside  $\beta$ -**6c**. Galactoside  $\beta$ -**6d** required a two to fivefold higher concentration for a 50% inhibition of cell growth. These experiments clearly demonstrate that the sugar moiety has an important influence on the anti-proliferative activity of indirubin-*N'*-glycosides. Notably, the anti-proliferative activity of indirubin-*N'*-glycosides **6a–f** and  $\beta$ -**9a** is considerably higher than the activity recently reported<sup>11</sup> for non-glycosylated indirubins. In particular, the activity of rhamnosides  $\alpha$ -**6a** and  $\beta$ -**6a** against the human breast cancer cell line MCF-7 is much higher (by the factor 10 to 100) than the activity of all non-glycosylated indirubins tested before.<sup>11</sup> Notably, only nitro derivatives of non-glycosylated indirubins show an activity which is in the same range.

The experiments suggest that the deoxy-sugar moiety present in rhamnosides  $\alpha$ -**6a** and  $\beta$ -**6a** is the reason for their higher activity compared to *gluco*, *galacto*, and *manno* configured glycosides  $\beta$ -**6c**,  $\beta$ -**6d**, and  $\beta$ -**6e**. In contrast, the configuration of the anomeric carbon atom of the rhamnoside did not show a major influence. A substitution in the aromatic ring system considerably lowers the cytotoxic activity of the tested compounds. This could be caused by a lower binding affinity to CDK2 which is described as the main reason for the cancerostatic properties of the indirubins.<sup>11</sup> The reason

**Table 2.** Average IC<sub>50</sub> values (μM ± SD, results are from three to six independent determinations)

Compound	Cell lines			
	5637	A-427	KYSE-70	MCF-7
<b>β-6a</b>	>12.5 <sup>a</sup>	>12.5 <sup>a</sup>	> 12.5 <sup>a</sup>	0.76 ± 0.16
<b>α-6a</b>	>25 <sup>a</sup>	>25 <sup>a</sup>	> 25 <sup>a</sup>	0.67 ± 0.08
<b>β-6f</b>	8.23 ± 1.47	n.d. <sup>b</sup>	5.94 ± 2.29	7.98 ± 1.97
<b>α-6f</b>	12.87 ± 0.7	n.d.	15.28 ± 1.28	6.96 ± 0.46
<b>β-6b</b>	>12.5 <sup>a</sup>	n.d.	>12.5 <sup>a</sup>	6.16 ± 2.33
<b>β-6c</b>	14.36 ± 2.46	11.84 ± 2.75	28.92 ± 5.52	15.67 ± 2.48
<b>β-6d</b>	24.94 ± 2.26	13.16 ± 2.93	41.45 ± 5.38	25.75 ± 4.27
<b>β-6e</b>	10.63 ± 1.67	5.55 ± 0.67	11.83 ± 2.46	4.22 ± 1.07
<b>β-9a</b>	15.53 ± 2.44	n.d.	15.40 ± 2.03	17.03 ± 2.57
Etoposide <sup>c</sup>	0.54 ± 0.30	0.13 ± 0.10	0.94 ± 0.23	0.50 ± 0.19
Cisplatin <sup>c</sup>	0.35 ± 0.10	1.96 ± 0.54	0.63 ± 0.14	1.38 ± 0.29
5-Aza-cytidine <sup>c</sup>	1.73 ± 1.20	0.63 ± 0.05	1.59 ± 1.93	6.78 ± 5.21
Chlor-ambucil <sup>c</sup>	6.55 ± 3.46	9.50 ± 3.47	38.4 ± 1.7	18.4 ± 5.5

<sup>a</sup> An IC<sub>50</sub> value could not be determined because **α-6a**, **β-6a** and **β-6b** were insoluble above concentrations of 12.5 and 25 μM, respectively.

<sup>b</sup> Not determined.

<sup>c</sup> From Ref. 19.

for the better selectivity of the rhamnoside **α-6f** compared to compound **β-6f** remains unclear at present. Notably, a strong inhibition of the growth of tumor cells was reported<sup>12</sup> for akashine A, B, and C which represent naturally occurring *N*-glycosides of indigo.

An interesting result was the highly selective anti-proliferative activity of compounds **α-6a** and **β-6a** in the MCF-7 breast cancer cell line. The poor solubility of **α-6a** and **β-6b** did not allow the determination of IC<sub>50</sub> values for the other three cell lines under investigation. However, less than 20% cell growth inhibition was observed even at the highest concentrations tested (i.e., 12.5 and 25 μM, respectively). The growth of MCF-7 breast cancer cells is sensitive to estrogens and antiestrogens and this cell line is known to possess a functional estrogen receptor. Therefore, compounds **α-6a** and **β-6b** may act by interfering with this pathway. In fact, the planar, conjugated structure of the indirubin moiety is an integral part of some synthetic estrogens and antiestrogens.<sup>20</sup> However, further studies are needed to support this hypothesis. Moon et al. suggested<sup>11</sup> that the formation of a hydrogen bond between the backbone oxygen of Leu83 in CDK2 and the secondary amine function of the indirubine moiety might play an important role during cell growth inhibition. This is in agreement with our studies, since the presence of the sugar residue in indirubin-*N'*-glycosides **6a-f** and **9a** should not avoid the formation of such a hydrogen bond. The lower cytotoxic activity and selectivity of rhamnosyl-oxime **β-9a**, compared to rhamnosides **α-6a** and **β-6a**, suggests that the carbonyl group plays an important role in the biochemical mechanism of cytotoxic activity.

Future studies are directed towards the influence of other substituents present in the indirubin moiety and of other (more rare) sugar moieties on the anti-proliferative activity. The effects of such substituents should give more insight in the pharmacological activity of glycosylated indirubins and their mode of action.

### 3. Conclusions

In conclusion, we have reported the synthesis of the first indirubin-*N'*-glycosides based on reactions of isatine-*N*-glycosides with indoxyl acetates. Our strategy allows the synthesis of unsubstituted indirubin-*N'*-glycosides as well as derivatives containing different substitution patterns at both indol moieties of the indirubin. The products show a significant anti-proliferative activity against various human cancer cell lines. Good results were observed for an indirubin-*N'*-mannoside, which was shown to have medium to high anti-proliferative activity against all investigated cell lines. The highest activity and selectivity against the MCF-7 breast cancer cell line were observed for the anomeric indirubin-*N'*-rhamnosides. The anti-proliferative activity of the indirubin-*N'*-glycosides was shown to be higher than the activity of the corresponding aglycons in most of the cases.

### 4. Experimental

#### 4.1. General

<sup>1</sup>H NMR spectra (250.13, 300.13, and 500.13 MHz) and <sup>13</sup>C NMR spectra (62.9, 75.5, and 125.8 MHz) were recorded on Bruker spectrometers AV II 250, AV III 300, and AV 500 in CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, and C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> as solvents. The calibration of spectra was carried out on solvent signals (CDCl<sub>3</sub>: δ (<sup>1</sup>H) = 7.25, δ (<sup>13</sup>C) = 77.0; DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ (<sup>1</sup>H) = 2.50, δ (<sup>13</sup>C) = 39.7; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>: δ (<sup>1</sup>H) = 7.16, δ (<sup>13</sup>C) = 128.0). Infrared spectra were recorded on a FTIR spectrometer. Mass spectrometric data (MS) were obtained by electron ionization (EI, 70 eV), chemical ionization (CI, isobutane) or electrospray ionization (ESI). Melting points are uncorrected. Analytical thin layer chromatography was performed on 0.20 mm 60 A silica gel plates. Column chromatography was performed on 60 A silica gel (60–200 mesh). Crystallographic data were collected on a Bruker–Nonius X8Apex-CCD diffractometer with MoK<sub>α</sub> radiation



( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). The structures were solved by direct methods using SHELXS-97 and refined against  $F^2$  on all data by full matrix least-squares with SHELXL-97.<sup>21</sup> All non-hydrogen atoms were refined anisotropically, all hydrogen atoms were refined in the model at geometrically calculated positions and refined using a riding model.

## 4.2. Biological screening

The four adherent human cancer cell lines used for determination of cytotoxic activity [bladder (5637), small cell lung (A-427), esophageal (Kyse-70), and breast (MCF-7)] were obtained from the German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ Braunschweig). Cells were grown in medium containing 90% RPMI 1640 medium and 10% FCS, and supplemented with penicillin G/streptomycin; 1000-fold stock solutions of the compounds for testing were prepared in DMSO and serially diluted in DMSO to concentrations 500-fold of the desired concentrations (giving series of 5 dilutions). The concentration of substances  **$\alpha$ -6a**,  **$\beta$ -6a**, and **6b** ranged in the area of 1.5–100 mM (giving concentration ranges of 1.5–100  $\mu\text{M}$  on the test plates). Twofold dilutions were done for these compounds. For the testing of compounds  **$\alpha$ -6a** and  **$\beta$ -6a** with MCF-7 cells fourfold dilutions were carried out; the substances were used in a concentration range between 0.024 and 6.25  $\mu\text{mol/l}$  on the microtiter plates. The cells of all cell lines were plated out 24 h prior to testing in 96-well microtiter plates at a density of 1000 cells/well in 100  $\mu\text{L}$  of the medium.<sup>19</sup> After 24 h, one untreated plate of each cell line was removed and served later as 'C,0' control. The dilution series of the test compounds were 500-fold diluted into the culture medium to give concentrations twofold of the final test concentration; 100  $\mu\text{L}$  of this treated medium was added to each well, giving a final DMSO concentration of 0.1% in all wells. Two substances at five concentrations per substance and one row (i.e., eight wells) per concentration were tested on each plate. Each plate contained two rows of control wells with cells only treated with medium containing 0.1% of DMSO. The cells were continuously exposed to all compounds for a period of 96 h. Growth inhibition of the cells was measured using the Crystal Violet assay.<sup>19</sup> After 96 h of incubation with the substance, the medium was discarded from the wells and replaced for 20 min by a glutaraldehyde buffer solution (1%) to fix the cells. After discarding the fixing solution the cells were stored under PBS at 4 °C until staining. Cells were treated with 100  $\mu\text{L}$  of staining solution (0.02% aqueous solution of Crystal Violet) for 30 min. The excess of dye was removed and the cells were washed for 30 min with water. The cell-bound dye was dissolved in ethanol/water (70%) and the optical density was subsequently measured at  $\tilde{\nu} = 570 \text{ nm}$  using an Anthos 2010 plate reader. To construct the dose–response curves the corrected  $T/C$  values were calculated as follows:  $(T/C)_{\text{corr}} (\%) = (\text{OD}_T - \text{OD}_{C,0}) / (\text{OD}_C - \text{OD}_{C,0}) \times 100$ , with  $\text{OD}_T$  as the mean optical density of the treated cells after staining,  $\text{OD}_C$  as the mean optical density of the controls and  $\text{OD}_{C,0}$  as the mean optical density at the time the substances were added. The  $\text{IC}_{50}$  values were esti-

mated by a linear least-squares regression of the  $T/C_{\text{corr}}$  values versus the logarithm of the substance concentration and extrapolating to values of 50%. Only test concentrations yielding  $T/C_{\text{corr}}$  values between 10% and 90% were used in the calculations.

## 4.3. General procedure for the synthesis of isatine-*N*-glycosides

To a stirred solution of the acetylated glycosyl aniline in oxalyl chloride (about 10 equiv) an equivalent of anhydrous aluminum chloride was added. The mixture was stirred for 1.5 h at 55 °C (TLC control). After cooling to 0 °C, ice water was added to the solution with stirring. The yellow sugar precipitated. The mixture was extracted three times with EtOAc, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and with water and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The solution was filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (silica gel).

*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatine ( **$\beta$ -4a**) and *N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)isatine ( **$\alpha$ -4a**): Starting with a mixture of the acetylated rhamnosyl anilines  **$\alpha/\beta$ -3a** (1.24 g, 3.4 mmol,  $\beta/\alpha = 2.5:1$ ),  **$\beta$ -4a** (320 mg, 23%) and a mixed fraction of  **$\alpha$ -4a** and  **$\beta$ -4a** (570 mg, 40%,  $\beta/\alpha = 3:1$ ) were isolated after column chromatography (*n*-heptane/EtOAc = 3:1). A mixture of enriched  $\alpha$ -anomer gave an analytical sample of pure *N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)isatine ( **$\alpha$ -4a**).

## 4.4. Data of $\beta$ -4a

Yellow solid. Mp 94–95 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +152.00$  ( $c = 0.82$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.54$  (*n*-heptane/EtOAc = 1:3).  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 7.41$  (ddd,  $^5J_{4,7} = 0.6 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{5,7} = 1.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{6,7} = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-7); 7.19 (ddd,  $^5J_{4,7} = 0.6 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{4,6} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-4); 6.95 (ddd,  $^4J_{4,6} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{6,7} = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-6); 6.48 (d't',  $^4J_{5,7} = 1.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-5); 5.84 (dd,  $^3J_{1',2'} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2',3'} = 3.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-2'); 5.82 (d,  $^3J_{1',2'} = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-1'); 5.46–5.32 (m, 2H, H-3', H-4'); 3.31–3.19 (m, 1H, H-5'); 1.77, 1.72, 1.44 (3s, 9H,  $3 \times \text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 1.17 (d,  $^3J_{5',6'} = 6.2 \text{ Hz}$ , 3H, H-6').  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 181.8$  (C-3); 169.7, 169.5, 169.4 ( $3 \times \text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 157.2 (C-2); 149.6 (C-7a); 136.9, 124.7, 123.4 (C-4, C-5, C-6); 118.6 (C-3a); 115.6 (C-7); 81.1 (C-1'); 74.0, 71.0, 70.9, 70.5 (C-2', C-3', C-4', C-5'); 20.3, 20.3, 20.3 ( $3 \times \text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 17.7 (C-6'). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 419 (7) [ $\text{M}^+$ ], 273 (42) [ $\text{M}^+$ -isatine], 153 (42) [ $\text{M}^+$ -isatine-2HOAc], 146 (10) [ $\text{M}^+$ -sugar]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_9$  ( $[\text{M}^+]$ ): 419.12108; found: 419.12245. Anal. calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_9$  (419.38): C, 57.28; H, 5.05; N, 3.34. Found: C, 57.68; H, 5.39; N, 3.07.

## 4.5. Data of $\alpha$ -4a

Yellow solid. Mp 66–67 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -92.19$  ( $c = 0.61$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.52$  (*n*-heptane/EtOAc = 1:3).  $^1\text{H NMR}$

(250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.21 (dd,  $^4J_{4,6}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.03 (br d,  $^3J_{6,7}$  = 8.0 Hz, 1H, H-7); 6.91 (d't',  $^4J_{4,6}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{5,6}$  = 7.3 Hz,  $^3J_{6,7}$  = 8.0 Hz, 1H, H-6); 6.48 (d't',  $^3J_{5,7}$  = 1.0 Hz,  $^3J_{5,6}$  = 7.3 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 7.5 Hz, 1H, H-5); 6.28 (dd,  $^3J_{2',3'}$  = 3.7 Hz,  $^3J_{1',2'}$  = 5.7 Hz, 1H, H-2'); 6.01 (dd,  $^3J_{2',3'}$  = 3.7 Hz,  $^3J_{3',4'}$  = 6.7 Hz, 1H, H-3'); 5.60 (d,  $^3J_{1',2'}$  = 5.7 Hz, 1H, H-1'); 5.16 (dd,  $^3J_{4',5'}$  = 5.7 Hz,  $^3J_{3',4'}$  = 6.7 Hz, 1H, H-4'); 3.78 (dq,  $^3J_{4',5'}$  = 5.7 Hz,  $^3J_{5',6'}$  = 6.7 Hz, 1H, H-5'); 1.67, 1.65, 1.61 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.14 (d,  $^3J_{5',6'}$  = 6.7 Hz, 3H, H-6'). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 181.7 (C-3); 169.4, 169.3, 168.9 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 157.7 (C-2); 149.7 (C-7a); 137.6, 125.0, 124.0 (C-4, C-5, C-6); 118.6 (C-3a); 113.1 (C-7); 78.0 (C-1'); 71.8, 71.3, 69.4, 66.9 (C-2', C-3', C-4', C-5'); 20.3, 20.2, 20.1 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 16.5 (C-6'). MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 420 (13) [M+H]<sup>+</sup>, 273 (100) [M<sup>+</sup>-isatine]. HRMS (CI, isobutane): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>9</sub> ([M<sup>+</sup>]): 419.12108; found: 419.12130. Anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>9</sub> (419.38): C, 57.28; H, 5.05; N, 3.34. Found: C, 57.68; H, 5.39; N, 3.07.

#### 4.6. 4,6-Dimethyl-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)isatine ( $\beta$ -4b)

Starting with 3,5-dimethyl-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\beta/\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)aniline ( $\alpha/\beta$ -3b) (1.00 g, 2.5 mmol,  $\beta/\alpha$  = 2:1), 4,6-dimethyl-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- $\beta/\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)isatine ( $\alpha/\beta$ -4b) was isolated as a yellow solid (860 mg, 76%,  $\beta/\alpha$  = 3.5:1). Recrystallization (*n*-heptane/EtOAc) gave the pure anomer  $\beta$ -4b. Mp 191–193 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +201.87 (*c* 0.78, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> = 0.58 (*n*-heptane/EtOAc = 1:3). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.14, 6.68 (2br s, 2H, H-5, H-7); 5.82 (d,  $^3J_{1',2'}$  = 1.5 Hz, 1H, H-1'); 5.54 (dd,  $^3J_{1',2'}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{2',3'}$  = 2.8 Hz, 1H, H-2'); 5.26–5.15 (m,  $^3J_{2',3'}$  = 2.8 Hz,  $^3J_{4',5'}$  = 9.4 Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.80–3.66 (m,  $^3J_{4',5'}$  = 9.4 Hz,  $^3J_{5',6'}$  = 6.2 Hz, 1H, H-5'); 2.49, 2.37 (2s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 2.09, 1.97, 1.89 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.34 (d,  $^3J_{5',6'}$  = 6.2 Hz, 3H, H-6'). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 181.4 (C-3); 170.1, 169.6, 169.4 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 157.7 (C-2); 149.4, 149.0, 141.0 (C-4, C-6, C-7a); 126.8, 113.6 (C-5, C-7); 111.3 (C-3a); 80.2 (C-1'); 74.2, 70.5, 70.4, 70.0 (C-2', C-3', C-4', C-5'); 22.9, 18.2 (2xCH<sub>3</sub>); 20.8, 20.8, 20.5 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.6 (C-6'). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 447 (11) [M<sup>+</sup>], 273 (54) [M<sup>+</sup>-dimethylisatine], 174 (39) [dimethylisatine], 153 (100) [M<sup>+</sup>-dimethylisatine-2HOAc]. Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub> (447.44): C, 59.06; H, 5.63; N, 3.13. Found: C, 59.18; H, 5.88; N, 3.01.

#### 4.7. *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)isatine ( $\beta$ -4d)

Starting with *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -D-galactopyranosyl)aniline ( $\alpha/\beta$ -3d) (0.80 g, 1.9 mmol), *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)isatine ( $\beta$ -4d) was isolated as a yellow solid (0.47 g, 52%). Mp 78–80 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> -76.76 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> = 0.45 (*n*-heptane/EtOAc = 1:3); <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.44 (d',  $^3J_{6,7}$  = 8.0 Hz, 1H, H-7); 7.23 (dd,  $^4J_{4,6}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 7.6 Hz, 1H, H-4); 7.05 (d't',  $^4J_{4,6}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{5,6}$  = 7.8 Hz,

$^3J_{6,7}$  = 8.0 Hz, 1H, H-6); 6.52 (d't',  $^4J_{5,7}$  = 0.8 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 7.6 Hz,  $^3J_{5,6}$  = 7.8 Hz, 1H, H-5); 5.91 (dd,  $^3J_{1',2'}$  = 9.3 Hz,  $^3J_{2',3'}$  = 10.0 Hz, 1H, H-2'); 5.67 (d,  $^3J_{1',2'}$  = 9.3 Hz, 1H, H-1'); 5.49 (dd,  $^3J_{4',5'}$  = 1.0 Hz,  $^3J_{3',4'}$  = 3.2 Hz, 1H, H-4'); 5.23 (dd,  $^3J_{3',4'}$  = 3.2 Hz,  $^3J_{2',3'}$  = 10.0 Hz, 1H, H-3'); 4.05 (dd,  $^3J_{5',6a'}$  = 6.2 Hz,  $^2J_{6a',6b'}$  = 11.4 Hz, 1H, H-6a'); 3.95 (dd,  $^3J_{5',6b'}$  = 6.8 Hz,  $^2J_{6a',6b'}$  = 11.4 Hz, 1H, H-6b'); 3.28 (d't',  $^3J_{4',5'}$  = 1.0 Hz,  $^3J_{5',6a'}$  = 6.2 Hz,  $^3J_{5',6b'}$  = 6.8 Hz, 1H, H-5'); 1.69, 1.65, 1.59, 1.46 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 181.8 (C-3); 169.7, 169.7, 169.5, 169.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 157.7 (C-2); 148.7 (C-7a); 137.6 (C-6); 125.3 (C-4); 124.0 (C-5); 118.5 (C-3a); 113.5 (C-7); 80.5 (C-1'); 73.2 (C-5'); 71.4 (C-3'); 67.5 (C-4'); 65.8 (C-2'); 61.3 (C-6'); 20.1, 20.1, 20.0, 19.7 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 477 (8) [M<sup>+</sup>], 331 (100) [M<sup>+</sup>-isatine], 169 (100) [M<sup>+</sup>-isatine-HOAc-Ac<sub>2</sub>O]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>11</sub> ([M<sup>+</sup>]): 477.12656; found: 477.12687. Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>11</sub> (477.42): C, 55.35; H, 4.86; N, 2.93. Found: C, 55.28; H, 5.04; N, 2.71.

#### 4.8. *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)isatine ( $\beta$ -4e)

*N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -D-mannopyranosyl)aniline ( $\alpha/\beta$ -3e) (1.00 g, 2.4 mmol) was transformed into the yellow colored *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)isatine ( $\beta$ -4e) (0.24 g, 21%). Mp 82–83 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +126.36 (*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> = 0.43 (*n*-heptane/EtOAc = 1:3). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.58 (m, 1H, H-4); 7.55–7.51 (m, 2H, H-6, H-7); 7.18 (m, 1H, H-5); 5.88 (d,  $^3J_{1',2'}$  = 1.5 Hz, 1H, H-1'); 5.58 (dd,  $^3J_{1',2'}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{2',3'}$  = 3.5 Hz, 1H, H-2'); 5.39 (t',  $^3J_{3',4'}$  =  $^3J_{4',5'}$  = 10.0 Hz, 1H, H-4'); 5.28 (dd,  $^3J_{2',3'}$  = 3.5 Hz,  $^3J_{3',4'}$  = 10.0 Hz, 1H, H-3'); 4.31 (dd,  $^3J_{5',6a'}$  = 5.4 Hz,  $^2J_{6a',6b'}$  = 12.5 Hz, 1H, H-6a'); 4.20 (dd,  $^3J_{5',6b'}$  = 2.5 Hz,  $^2J_{6a',6b'}$  = 12.5 Hz, 1H, H-6b'); 3.89 (ddd,  $^3J_{5',6b'}$  = 2.5 Hz,  $^3J_{5',6a'}$  = 5.3 Hz,  $^3J_{4',5'}$  = 10.0 Hz, 1H, H-5'); 2.10, 2.08, 1.97, 1.87 (4s, 12H, 4xC(O)CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 181.6 (C-3); 170.4, 169.7, 169.5, 169.5 (4xC(O)CH<sub>3</sub>); 157.0 (C-2); 149.0 (C-7a); 137.7 (C-6); 125.2 (C-4); 124.2 (C-5); 118.0 (C-3a); 115.6 (C-7); 80.5 (C-1'); 75.6 (C-5'); 70.4 (C-3'); 70.0 (C-2'); 65.1 (C-4'); 62.1 (C-6'); 20.7, 20.7, 20.6, 20.4 (4xC(O)CH<sub>3</sub>). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 477 (12) [M<sup>+</sup>], 331 (72) [M<sup>+</sup>-isatine], 169 (100) [M<sup>+</sup>-isatine-HOAc-Ac<sub>2</sub>O], 146 (13) [M<sup>+</sup>-sugar]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>11</sub> ([M<sup>+</sup>]): 477.12656; found: 477.12599. Anal.: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>11</sub> (477.42): C, 55.35; H, 4.86; N, 2.93. Found: C, 55.52; H, 5.17; N, 2.73.

#### 4.9. General procedure 1 for the synthesis of the *O*-acetylated indirubin-*N'*-glycosides

To a stirred degassed MeOH solution of the acetylated glycosyl isatine 4, the corresponding indoxyl acetate 5 (1.0 equiv) and sodium bicarbonate (2.0–3.0 equiv) were added (under Argon atmosphere). The mixture was stirred for 2 h at 20 °C during which time the yellow to orange color of the solution changed to red to violet. The mixture was neutralized with IR 120 (H<sup>+</sup>), filtered and

the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was acetylated with acetic anhydride/pyridine (v:v = 1:1) and stirred overnight at 0 °C. To the solution was added ice water with stirring. The mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and with water and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solution was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-heptane/EtOAc = 2:1).

#### 4.10. *N'*-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-indirubin (β-7a)

Starting with β-4a (200 mg, 0.48 mmol), β-7a was isolated as a red solid (178 mg, 70%). Mp 160–161 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.56 (*n*-heptane/EtOAc = 1:3). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.42 (s, 1H, NH); 8.81 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.65 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-4); 7.55 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 7.45 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6); 7.22 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6'); 7.06 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>5',7'</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.9, 1H, H-5'); 6.98 (t', <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-5); 6.91 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7); 5.98 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-1''); 5.65 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-2''); 5.33 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 10.0 Hz, 1H, H-3''); 5.26 (t', <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 10.0 Hz, 1H, H-4''); 3.82 (dq, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 9.5 Hz, 1H, H-5''); 2.10, 1.98, 1.81 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.38 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.3 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 187.9 (C-3); 170.0, 169.8, 169.8 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 169.5 (C-2'); 151.4 (C-7a); 139.7, 139.2 (C-2, C-7a'); 136.9 (C-6); 128.5 (C-6'); 125.1 (C-4); 125.0 (C-4'); 122.7 (C-5'); 121.7 (C-5); 121.4 (C-3a'); 119.9 (C-3a); 113.2 (C-7'); 112.0 (C-7); 105.5 (C-3'); 80.4 (C-1''); 74.0 (C-5''); 70.7, 70.4, 70.3 (C-2'', C-3'', C-4''); 20.8, 20.8, 20.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 534 (96) [M<sup>+</sup>], 273 (21) [M<sup>+</sup>-indirubin], 262 (100) [indirubin]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> ([M<sup>+</sup>]): 534.16328; found: 534.16316.

#### 4.11. *N'*-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl-α-L-rhamnopyranosyl)-indirubin (α-7a)

Starting with α-4a (120 mg, 0.286 mmol), α-7a was isolated by column chromatography (*n*-heptane/EtOAc = 2:1) as a red solid (102 mg, 67%). Mp 105–106 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.54 (*n*-heptane/EtOAc = 1:3). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.56 (s, 1H, NH); 8.94 (d', <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-4'); 7.73 (d', <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-4); 7.50 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1H, H-6); 7.31 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1H, H-6'); 7.24–7.14 (m, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.7 Hz, 2H, H-5', H-7'); 7.06–6.95 (m, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 2H, H-5, H-7); 6.19 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 4.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 4.7 Hz, 1H, H-2''); 5.95 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 4.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 7.3 Hz, 1H, H-3''); 5.71 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 4.8 Hz, 1H, H-1''); 5.06 (t', <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-4''); 3.99 (quintet', <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.7 Hz, 1H, H-5''); 2.13, 2.11, 2.07 (3s,

9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.34 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 188.1 (C-3); 170.7, 169.9, 169.7 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 169.7 (C-2'); 151.4 (C-7a); 139.8, 139.7 (C-2, C-7a'); 137.0 (C-6); 129.2 (C-6'); 125.3 (C-4); 125.3 (C-4'); 123.4, 121.9 (C-5, C-5'); 121.5, 119.9 (C-3a, C-3a'); 112.0, 110.5 (C-7, C-7'); 105.9 (C-3'); 78.3 (C-1''); 71.7 (C-4''); 70.3 (C-5''); 69.6 (C-3''); 67.3 (C-2''); 20.9, 20.8, 20.7 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 16.7 (C-6''). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 534 (74) [M<sup>+</sup>], 273 (13) [M<sup>+</sup>-indirubin], 262 (100) [indirubin], 234 (12) [indirubin-(C=O)]; HRMS (EI, 70 eV): calcd for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> ([M<sup>+</sup>]): 534.16328; found: 534.16329.

#### 4.12. 5-Chloro-1'-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indirubin (β-7f)

Starting with *N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)isatine (β-4a) (150 mg, 0.36 mmol), β-7f was isolated (130 mg, 63%) as a red solid. Mp 159–161 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.64 (*n*-heptane/EtOAc = 1:3). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.46 (s, 1H, NH); 8.82 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.65 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-4); 7.55 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-7'); 7.44 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 2.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-6); 7.26 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-6'); 7.09 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>5',7'</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-5'); 6.93 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-7); 5.96 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-1''); 5.61 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.2 Hz, 1H, H-2''); 5.30 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 3.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 10.2 Hz, 1H, H-3''); 5.24 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 10.2 Hz, 1H, H-4''); 3.79 (dq, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-5''); 2.10, 1.98, 1.80 (3s, 9H, 3xC(O)CH<sub>3</sub>); 1.38 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 186.8 (C-3); 170.0, 170.0, 169.9 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 169.5 (C-2'); 149.6 (C-7a); 139.5, 139.3 (C-2, C-7a'); 136.5 (C-6); 129.1 (C-6'); 127.3 (C-5); 125.2, 124.9 (C-4', C-4); 122.9 (C-5'); 121.1, 120.9 (C-3a, C-3a'); 113.4, 113.2 (C-7, C-7'); 106.5 (C-3'); 80.4 (C-1''); 74.1 (C-5''); 70.6, 70.3, 70.2 (C-2'', C-3'', C-4''); 20.8, 20.8, 20.6 (3xC(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 570 (19) [M<sup>+</sup>; <sup>37</sup>Cl]; 568 (51) [M<sup>+</sup>; <sup>35</sup>Cl]; 298 (23) [5-chloroindirubin; <sup>37</sup>Cl]; 296 (65) [5-chloroindirubin; <sup>35</sup>Cl]; 273 (19) [M<sup>+</sup>-5-chloroindirubin]; 153 (100) [M<sup>+</sup>-aglycon-2HOAc]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>9</sub> ([M<sup>+</sup>]): 568.12431; found: 568.12338.

#### 4.13. 5-Chloro-1'-(2'',3'',4''-tri-*O*-acetyl-α-L-rhamnopyranosyl)indirubin (α-7f)

Starting with *N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-α-L-rhamnopyranosyl)isatine (α-4a) (300 mg, 0.72 mmol), α-7f was isolated (256 mg, 63%) as a red solid. Mp 93–95 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.6 (*n*-heptane/EtOAc = 1:3). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.57 (s, 1H, NH); 8.91 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-4'); 7.69 (d', <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-4); 7.46 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 2.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-6); 7.36–7.30 (m, 1H, H-6'); 7.21 (d', <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-7'); 7.19 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>5',7'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-5'); 6.95 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-7); 6.18 (t', <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 4.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-2''); 5.93 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 4.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 7.3 Hz, 1H, H-3''); 5.69 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 4.6 Hz, 1H, H-1''); 5.06 (t', <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 7.3 Hz, 1H, H-4''); 3.97 (quin-

tet<sup>c</sup>,  $^3J_{5''6''} = 6.6$  Hz,  $^3J_{4''5''} = 7.0$  Hz, 1H, H-5''); 2.13, 2.11, 2.08 (3s, 9H,  $3xC(O)CH_3$ ); 1.34 (d,  $^3J_{5''6''} = 6.6$  Hz, 3H, H-6'').  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 186.9$  (C-3); 170.6, 169.9, 169.7, 169.7 ( $3xC(O)CH_3$ , C-2'); 149.7, 140.0, 139.4 (C-7a, C-7a', C-2); 136.6 (C-6); 129.7 (C-6'); 127.4 (C-5); 125.5, 125.0, 123.6 (C-4, C-4', C-5'); 121.3, 120.9 (C-3a, C-3a'); 113.1, 110.6 (C-7, C-7'); 106.8 (C-3'); 78.5 (C-1''); 71.7 (C-4''); 70.2 (C-5''); 69.6 (C-3''); 67.3 (C-2''); 20.9, 20.8, 20.7 ( $3xC(O)CH_3$ ); 16.8 (C-6''). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 570 (12) [ $M^+$ ];  $^{37}Cl$ ]; 568 (31) [ $M^+$ ;  $^{35}Cl$ ]; 298 (18) [5-chloroindirubin];  $^{37}Cl$ ]; 296 (51) [5-chloroindirubin];  $^{35}Cl$ ]; 273 (23) [ $M^+$ -5-chloroindirubin]; 153 (63) [ $M^+$ -aglycon-2HOAc]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for  $C_{28}H_{25}ClN_2O_9$  ( $[M^+]$ ): 568.12431; found: 568.12427.

#### 4.14. General procedure 2 for the synthesis of the *O*-acetylated indirubin-*N'*-glycosides

To a stirred solution of a deprotected indirubin-*N*-glycoside **6** in pyridine was added acetic anhydride at 0 °C. The mixture was stirred overnight at 0 °C. To the solution was added ice water with stirring. The mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and with water. The solution was dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-heptane/EtOAc = 2:1).

#### 4.15. *N'*-(2'',3'',4'',6'')-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)indirubin ( $\beta$ -7c)

Starting with  $\beta$ -6c (100 mg, 0.236 mmol),  $\beta$ -7c was isolated as a red solid (105 mg, 75%). Mp 176 °C (polymorphism), 294–295 °C;  $R_f = 0.46$  (*n*-heptane/EtOAc = 1:3).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 10.46$  (br, 1H, NH); 8.92 (dd,  $^4J_{4',6'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 7.9$  Hz, 1H, H-4'); 7.73 (br d,  $^3J_{4,5} = 7.6$  Hz, 1H, H-4); 7.51 (d't',  $^4J_{4,6} = 1.0$  Hz,  $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.9$  Hz, 1H, H-6); 7.32 (d't',  $^4J_{4',6'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{5',6'} = ^3J_{6',7'} = 7.9$  Hz, 1H, H-6'); 7.22 (br d,  $^3J_{6',7'} = 7.9$  Hz, 1H, H-7'); 7.17 (d't',  $^4J_{5',7'} = 1.0$  Hz,  $^3J_{4',5'} = ^3J_{5',6'} = 7.9$  Hz, 1H, H-5'); 7.02 (t',  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.6$  Hz, 1H, H-5); 6.99 (d,  $^3J_{6,7} = 7.9$  Hz, 1H, H-7); 5.78 (br, 2H, H-1'', H-2''); 5.43 (t',  $^3J_{2'',3''} = ^3J_{3'',4''} = 9.5$  Hz, 1H, H-3''); 5.30 (t',  $^3J_{3'',4''} = 9.5$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 10.0$ , 1H, H-4''); 4.26 (dd,  $^3J_{5'',6a''} = 4.5$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.5$  Hz, 1H, H-6a''); 4.21 (dd,  $^3J_{5'',6b''} = 2.5$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.5$  Hz, 1H, H-6b''); 3.97 (ddd,  $^3J_{5'',6a''} = 4.5$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 10.0$ ,  $^3J_{5'',6b''} = 2.5$  Hz, 1H, H-5''); 2.08, 2.08, 2.01, 1.83 (s, 12H,  $4xC(O)CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 188.0$  (C-3); 170.5, 170.4, 170.1, 169.5, 168.9 ( $4xC(O)CH_3$ , C-2'); 151.3 (C-7a); 139.9 (C-2); 138.1 (C-7a'); 137.0 (C-6); 129.2 (C-6'); 125.6 (C-4'); 125.4 (C-4); 123.4 (C-5'); 122.0 (C-5); 121.3 (C-3a'); 120.0 (C-3a); 112.0 (C-7); 110.9 (br, C-7'); 105.4 (C-3'); 79.5 (C-1''); 74.7 (C-5''); 73.5 (C-3''); 68.0 (C-4''); 67.9 (C-2''); 61.9 (C-6''); 20.7, 20.6, 20.6, 20.3 ( $4xC(O)CH_3$ ). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 592 (94) [ $M^+$ ], 331 (9) [ $M^+$ -indirubin], 262 (100) [indirubin]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for  $C_{30}H_{28}N_2O_{11}$  ( $[M^+]$ ): 592.16876; found: 592.16834.

#### 4.16. *N'*-(2'',3'',4'',6'')-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)indirubin ( $\beta$ -7d)

Starting with  $\beta$ -6d (50 mg, 0.118 mmol),  $\beta$ -7d was isolated (49 mg, 70%) as a red solid. Mp 249 °C (polymorphism), 268–269 °C;  $R_f = 0.48$  (*n*-heptane/EtOAc = 1:3).  $^1H$  NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 10.46$  (s, 1H, NH); 8.93 (br d,  $^3J_{4',5'} = 7.8$  Hz, 1H, H-4'); 7.74 (br d,  $^3J_{4,5} = 7.6$  Hz, 1H, H-4); 7.51 (d't',  $^4J_{4,6} = 1.1$  Hz,  $^3J_{5,6} = 7.6$  Hz,  $^3J_{6,7} = 8.0$  Hz, 1H, H-6); 7.42–7.28 (m,  $^4J_{4',6'} = 1.0$  Hz,  $^3J_{5',6'} = 7.8$  Hz,  $^3J_{6',7'} = 8.0$  Hz, 2H, H-6', H-7'); 7.18 (t',  $^3J_{4',5'} = 7.8$  Hz, 1H, H-5'); 7.07–6.97 (m,  $^3J_{5,6} = 7.6$  Hz,  $^3J_{6,7} = 8.0$  Hz, 2H, H-5, H-7); 5.95–5.75 (br, 2H, H-1'', H-2''); 5.57 (d,  $^3J_{3'',4''} = 3.2$  Hz, 1H, H-4''); 5.26 (dd,  $^3J_{3'',4''} = 3.2$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 10.0$  Hz, 1H, H-3''); 4.28–4.08 (m,  $^3J = 4.5$  Hz,  $^3J = 9.8$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.6$  Hz, 3H, H-5'', H-6a'', H-6b''); 2.30, 2.04, 2.00, 1.86 (4s, 12H,  $4xC(O)CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 187.9$  (C-3); 170.4, 170.3, 170.0, 169.9 (4s,  $4xC(O)CH_3$ ); 169.1 (C-2'); 151.3 (C-7a); 139.8, 138.3 (C-7a', C-2); 137.0, 129.2, 125.6, 125.4, 123.3, 122.0 (C-4, C-4', C-5, C-5', C-6, C-6'); 121.2, 120.0 (C-3a, C-3a'); 111.9, 111.2 (C-7, C-7'); 105.6 (C-3'); 79.6 (C-1''); 73.2, 71.6, 67.3, 65.6 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 61.5 (C-6''); 20.8, 20.7, 20.6, 20.4 (4s,  $4xC(O)CH_3$ ). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 592 (86) [ $M^+$ ], 331 (17) [ $M^+$ -indirubin], 262 (100) [indirubin]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for  $C_{30}H_{28}N_2O_{11}$  ( $[M^+]$ ): 592.16876; found: 592.16879.

#### 4.17. *N'*-(2'',3'',4'',6'')-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)indirubin ( $\beta$ -7e)

Starting with 1'- $\beta$ -D-mannopyranosylindirubin ( $\beta$ -6e) (60 mg, 0.141 mmol),  $\beta$ -7e was yielded as a red solid (49 mg, 60%). Mp 132–134 °C;  $R_f = 0.46$  (*n*-heptane/EtOAc = 1:3).  $^1H$  NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 10.42$  (br, 1H, NH); 8.83 (dd,  $^4J_{4',6'} = 1.0$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 7.9$  Hz, 1H, H-4'); 7.68 (d,  $^3J_{4,5} = 7.6$  Hz, 1H, H-4); 7.54–7.44 (m,  $^3J_{6,7} = ^3J_{6',7'} = 7.9$  Hz, 2H, H-6, H-7'); 7.20 (d't',  $^4J_{4',6'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{6',7'} = 7.9$  Hz, 1H, H-6'); 7.06 (d't',  $^4J_{5',7'} = 1.1$  Hz,  $^3J_{4',5'} = ^3J_{5',6'} = 7.9$  Hz, 1H, H-5'); 7.00 (t',  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.6$  Hz, 1H, H-5); 6.93 (d,  $^3J_{6,7} = 7.9$  Hz, 1H, H-7); 6.03 (d,  $^3J_{1'',2''} = 1.4$  Hz, 1H, H-1''); 5.65 (dd,  $^3J_{1'',2''} = 1.4$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.1$  Hz, 1H, H-2''); 5.46 (t',  $^3J_{4'',5''} = 9.5$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.0$  Hz, 1H, H-4''); 5.38 (dd,  $^3J_{2'',3''} = 3.1$  Hz,  $^3J_{3'',4''} = 10.0$  Hz, 1H, H-3''); 4.27 (dd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.8$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.5$  Hz, 1H, H-6a''); 4.33 (dd,  $^3J_{5'',6b''} = 4.7$  Hz,  $^2J_{6a'',6b''} = 12.5$  Hz, 1H, H-6b''); 3.98 (ddd,  $^3J_{5'',6a''} = 2.8$  Hz,  $^3J_{5'',6b''} = 4.7$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.5$  Hz, 1H, H-5''); 2.11, 2.10, 1.99, 1.81 (4s, 12H,  $4xC(O)CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (63 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 188.0$  (C-3); 170.6, 169.8, 169.8, 169.7, 169.5 (5s,  $4xC(O)CH_3$ , C-2'); 151.4 (C-7a); 140.0, 139.0 (C-2, C-7a'); 137.0 (C-6); 128.5 (C-6'); 125.3 (C-4); 125.0 (C-4'); 122.8 (C-5'); 121.9 (C-5); 121.4, 119.9 (C-3a', C-3a); 113.2, 112.0 (C-7, C-7'); 105.4 (C-3'); 80.4 (C-1''); 75.5 (C-5''); 70.7 (C-3''); 70.1 (C-2''); 65.4 (C-4''); 62.3 (C-6''); 20.7, 20.7, 20.7, 20.5 (4s,  $4xC(O)CH_3$ ). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 592 (57) [ $M^+$ ], 331 (7) [ $M^+$ -indirubin], 262 (100) [indirubin], 169 (91) [ $M^+$ -indirubin-HOAc-Ac<sub>2</sub>O], 133 (12) [indoxyl]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for  $C_{30}H_{28}N_2O_{11}$  ( $[M^+]$ ): 592.16876; found: 592.16850.

#### 4.18. General procedure 1 for the synthesis of indirubin-*N'*-glycosides

To a stirred, degassed methanol solution of glycosyl isatine **4**, indoxyl acetate **5** (1.0 equiv) and sodium carbonate (4.0 equiv) were added under Argon atmosphere. The mixture was stirred for 1.5–4 h at 20 °C during which time the yellow to orange color of the solution changed to red to violet. The mixture was neutralized with IR 120 (H<sup>+</sup>), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography of the residue gave the desired indirubin glycosides as red to violet solids.

#### 4.19. *N'*-β-L-Rhamnopyranosylindirubin (β-6a)

Starting with **β-4a** (300 mg, 0.72 mmol) (reaction time: 4 h), **β-6a** (224 mg, 77%) was isolated by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20:1) as a red solid. Mp 287–288 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.76 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): δ = 10.08 (s, 1H, NH); 8.80 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.67 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-4); 7.64 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 7.60 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6); 7.42 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7); 7.23 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6'); 7.06–7.02 (m, 2H, H-5, H-5'); 5.62 (s, 1H, H-1''); 5.12 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',OH</sub> = 5.0 Hz, 1H, OH<sub>(2'')</sub>); 4.96 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',OH</sub> = 5.0 Hz, 1H, OH<sub>(4'')</sub>); 4.85 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',OH</sub> = 6.0 Hz, 1H, OH<sub>(3'')</sub>); 3.86 (m, 1H, H-2''); 3.50 (m, 1H, H-3''); 3.41–3.35 (m, 2H, H-4'', H-5''); 1.27 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 5.8 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO): δ = 188.6 (C-3); 168.5 (C-2'); 152.4 (C-7a); 140.9 (C-7a'); 138.8 (C-2); 137.3 (C-6); 128.5 (C-6'); 124.6 (C-4); 123.7 (C-4'); 121.6, 121.5 (C-5,5'); 120.7 (C-3a'); 119.2 (C-3a); 114.9 (C-7'); 113.6 (C-7); 105.5 (C-3'); 82.3 (C-1''); 75.5 (C-4''); 73.3 (C-3''); 72.0 (C-2''); 71.5 (C-5''), 18.2 (C-6''). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 408 (13) [M<sup>+</sup>], 262 (100) [indirubin], 234 (35) [indirubin-(C=O)], 147 (22) [M<sup>+</sup>-indirubin]. HRMS (ESI): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) 431.12136; found 431.12162.

#### 4.20. 4',6'-Dimethyl-1'-β-L-rhamnopyranosylindirubin (β-6b)

Starting with 4,6-dimethyl-1-β-L-rhamnopyranosylisatine (**β-4b**) (250 mg, 0.56 mmol), **β-6b** was isolated (150 mg, 62%) by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/EtOH = 30:1 → 20:1) as a red solid. Mp 210–213 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.79 (CHCl<sub>3</sub>/EtOH 5:1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 11.07 (s, 1H, NH); 7.65 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.58 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-6); 7.37 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-7); 7.31 (s, 1H, H-7'); 7.03 (t', <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-5); 6.72 (s, 1H, H-5'); 5.58 (s, 1H, H-1''); 5.16 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2'',OH</sub> = 4.8 Hz, 1H, OH<sub>(2'')</sub>); 4.96 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',OH</sub> = 4.9 Hz, 1H, OH<sub>(4'')</sub>); 4.80 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',OH</sub> = 6.0 Hz, 1H, OH<sub>(3'')</sub>); 3.84 (m, 1H, H-2''); 3.51–3.44 (m, 1H, H-3''); 3.35–3.25 (m, 2H, H-4'', H-5''); 2.29, 2.08 (2s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1.26 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6''</sub> = 5.3 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 186.7 (C-3); 169.5 (C-2'); 151.4, 141.9, 137.6 (C-2, C-7a', C-7a); 136.7 (C-6); 136.5, 135.5 (C-4', C-6'); 124.9 (C-5'); 124.3 (C-4); 121.5 (C-5); 119.4, 118.3 (C-3a, C-3a'); 113.3 (C-7); 112.7 (C-7'); 106.0 (C-

3'); 82.3 (C-1''); 75.6, 71.7 (C-4'', C-5''); 73.5 (C-3''); 72.0 (C-2''); 22.9, 22.0 (2xCH<sub>3</sub>); 18.3 (C-6''). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 436 (12) [M<sup>+</sup>], 290 (79) [aglyconH], 273 (59) [M<sup>+</sup>-aglycon], 161 (57) [4,6-dimethyloxindol]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]): 436.16289; found: 436.16259.

#### 4.21. *N'*-β-D-Glucopyranosylindirubin (β-6c)

Starting with **β-4c** (160 mg, 0.335 mmol) (reaction time: 4 h), **β-6c** was isolated (100 mg, 70%) by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=20:1) as a red solid. Mp=221–222 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.5 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): δ = 11.11 (s, 1H, NH); 8.88 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.67 (d', <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.60 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-6); 7.43 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-7); 7.32 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6'); 7.26 (d', <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 7.11 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>5',7'</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-5'); 7.04 (t', <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-5); 5.33 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 9.5 Hz, 1H, H-1''); 4.57–4.03 (br m, 4H, 4xOH); 3.94 (br, 1H, H-2''); 3.75 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6a''</sub> = 1.8 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>6a'',6b''</sub> = 12.0 Hz, 1H, H-6a''); 3.49 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6b''</sub> = 6.2 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>6a'',6b''</sub> = 12.0 Hz, 1H, H-6b''); 3.37 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6a''</sub> = 1.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5'',6b''</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 9.3 Hz, 1H, H-5''); 3.35 (t', <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-3''); 3.28 (t', <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4'',5''</sub> = 9.3 Hz, 1H, H-4''). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO): δ = 188.7 (C-3); 169.1 (C-2'); 152.6 (C-7a); 139.7 (C-7a'); 138.9 (C-2); 137.4 (C-6); 129.1 (C-6'); 124.7 (C-4); 124.6 (C-4'); 122.0 (C-5'); 121.7 (C-5); 121.2 (C-3a'); 119.2 (C-3a); 113.7 (C-7); 111.6 (C-7'); 105.7 (C-3'); 82.0 (C-1''); 80.2 (C-5''); 77.6 (C-3''); 70.1 (C-4''); 68.9 (C-2''); 61.3 (C-6''). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 424 (30) [M<sup>+</sup>], 262 (100) [indirubin]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ([M<sup>+</sup>]): 424.12650; found: 424.12741.

#### 4.22. *N'*-β-D-Galactopyranosylindirubin (β-6d)

Starting with **β-4d** (200 mg, 0.419 mmol) (reaction time: 3 h), **β-6d** was isolated (130 mg, 73%) by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20:1) as a red solid. Mp 275–276 °C; *R*<sub>f</sub> 0.46 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO): δ = 11.09 (s, 1H, NH); 8.87 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4',5'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.67 (d', <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.60 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-6); 7.48 (d', <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-7'); 7.43 (d', <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-7); 7.30 (d't', <sup>4</sup>*J*<sub>4',6'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>6',7'</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-6'); 7.14–7.00 (m, 2H, H-5, H-5'); 5.35 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-1''); 5.19–4.69 (br m, 4H, 4xOH); 4.18 (t', <sup>3</sup>*J*<sub>1'',2''</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>2'',3''</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-2''); 3.81 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>3'',4''</sub> = 2.8 Hz, 1H, H-4''); 3.63–3.50 (m, 4H, H-3'', H-5'', H-6a'', H-6b''). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO): δ = 188.7 (C-3); 168.9 (C-2'); 152.6 (C-7a); 139.7, 138.9 (C-7a', C-2); 137.4 (C-6); 129.0 (C-6'); 124.7 (C-4); 124.5 (C-4'); 122.0 (C-5'); 121.7 (C-5); 121.2, 119.3 (C-3a, C-3a'); 113.8 (C-7); 112.2 (C-7'); 106.0 (C-3'); 82.1 (C-1''); 78.0, 74.2 (C-3'', C-5''); 68.5 (C-4''); 66.3 (C-2''); 61.0 (C-6''). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 424 (8) [M<sup>+</sup>], 262 (100) [indirubin], 234 (35)

[M<sup>+</sup>-indirubin-(C=O)]. HRMS (EI): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ([M<sup>+</sup>]): 424.12650; found: 424.12566.

#### 4.23. N'-β-D-Mannopyranosylindirubin (β-6e)

Starting with β-4e (190 mg, 0.398 mmol) (reaction time: 3 h), β-6e was isolated (100 mg, 59%) by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20:1) as a red solid. Mp 137–138 °C; R<sub>f</sub> = 0.55 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO): δ = 11.09 (s, 1H, NH); 8.80 (dd, <sup>4</sup>J<sub>4',5'</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-4'); 7.68 (d', <sup>3</sup>J<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 7.67 (d', <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.59 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-6); 7.42 (d', <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-7); 7.22 (d't', <sup>4</sup>J<sub>4',6'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6',7'</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-6'); 7.05–7.00 (m, 2H, H-5, H-5'); 5.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>1'',2''</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-1''); 5.13 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H, OH<sub>(2'')</sub>); 4.94 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H), 4.89 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H) (OH<sub>(3'')</sub>, OH<sub>(4'')</sub>); 4.59 (t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1H, OH<sub>(6'')</sub>); 3.88–3.85 (m, 1H, H-2''); 3.82–3.78 (m, 1H, H-6a''); 3.59–3.50 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-6b''); 3.40–3.28 (m, 1H, H-5''). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO): δ = 188.6 (C-3); 168.6 (C-2'); 152.5 (C-7a); 141.1 (C-7a'); 138.9 (C-2); 137.4, 128.7 (C-6, C-6'); 124.7, 123.7 (C-4, C-4'); 121.7, 121.6 (C-5, C-5'); 120.8, 119.3 (C-3a, C-3a'); 115.4, 113.7 (C-7, C-7'); 105.7 (C-3'); 82.4 (C-1''); 81.1 (C-5''); 73.7, 66.6 (C-3'', C-4''); 72.0 (C-2''); 61.5 (C-6''). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 424 (24) [M<sup>+</sup>], 262 (100) [indirubin], 234 (28) [M<sup>+</sup>-indirubin-(C=O)]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ([M<sup>+</sup>]): 424.12650; found: 424.12557.

#### 4.24. General procedure 2 for the synthesis of indirubin-N'-glycosides

To a methanol solution of acetylated indirubin-N-glycoside 7 was added KO<sup>t</sup>Bu (0.02 equiv per acetyl group). The mixture was stirred for 10–12 h at 20 °C. The mixture was neutralized by addition of IR 120 (H<sup>+</sup>) and was subsequently filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography to give the desired indirubine glycoside as a red to violet solid.

#### 4.25. N'-α-L-Rhamnopyranosylindirubin (α-6a)

Starting with α-7a (70 mg, 0.13 mmol), α-6a was isolated (48 mg, 90%) as a red solid by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 30:1 → 20:1). Mp 287–288 °C; R<sub>f</sub> = 0.74 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO): δ = 11.10 (s, 1H, NH); 8.87 (d', <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-4); 7.59 (d't', <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6); 7.41 (d', <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7); 7.38 (dd, <sup>4</sup>J<sub>5',7'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6',7'</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-7'); 7.31 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>4',6'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6'); 7.10 (d't', <sup>4</sup>J<sub>5',7'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-5'); 7.03 (d't', <sup>4</sup>J<sub>5,7</sub> = 0.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-5); 5.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>1'',2''</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-1''); 5.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>4'',OH</sub> = 3.8 Hz, 1H, OH<sub>(4'')</sub>); 5.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>3'',OH</sub> = 4.0 Hz, 1H, OH<sub>(3'')</sub>); 4.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>2'',OH</sub> = 6.3 Hz, 1H, OH<sub>(2'')</sub>); 4.52 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>2'',3''</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'',OH</sub> = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'',2''</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-2''); 4.00 (q',

<sup>3</sup>J<sub>2'',3''</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3'',4''</sub> = 3.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3'',OH</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-3''); 3.96 (dq, <sup>3</sup>J<sub>4'',5''</sub> = 2.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 7.0 Hz, 1H, H-5''); 3.61 (d't', <sup>3</sup>J<sub>4'',5''</sub> = 2.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4'',OH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>3'',4''</sub> = 3.8 Hz, 1H, H-4''); 1.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 7.0 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 188.7 (C-3); 169.4 (C-2'); 152.6 (C-7a); 140.4 (C-7a'); 138.9 (C-2); 137.4 (C-6); 129.1 (C-6'); 124.7, 124.6 (C-4, C-4'); 122.0, 121.7 (C-5, C-5'); 121.3, 119.3 (C-3a, C-3a'); 113.7 (C-7); 111.6 (C-7'); 106.0 (C-3'); 76.1 (C-1''); 74.6 (C-5''); 72.4 (C-3''); 72.4 (C-4''); 63.7 (C-2''); 16.9 (C-6''). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 408 (26) [M<sup>+</sup>], 262 (100) [indirubin], 234 (24) [indirubin-(C=O)]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]): 408.13159; found: 408.13061.

#### 4.26. 5-Chloro-1'-β-L-rhamnopyranosylindirubin (β-6f)

Starting with β-7f (162 mg, 0.28 mmol), β-6f was isolated (91 mg, 72%) by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/EtOH = 20:1 → 10:1) as a red solid. Mp 285–286 °C; R<sub>f</sub> = 0.52 (CHCl<sub>3</sub>/EtOH = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO): δ = 11.17 (s, 1H, NH); 8.78 (d', <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.69–7.60 (m, 3H, H-4, H-6, H-7'); 7.45 (d', <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-7); 7.24 (d't', <sup>4</sup>J<sub>4',6'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6'); 7.03 (d't', <sup>4</sup>J<sub>5',7'</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6',7'</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-5'); 5.62 (br s, 1H, H-1''); 5.14 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H, OH); 4.99 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H, OH); 4.89 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H, OH); 3.88–3.83 (m, 1H, H-2''); 3.52–3.35 (m, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 5.3 Hz, 3H, H-3'', H-4'', H-5''); 1.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 5.3 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO): δ = 187.5 (C-3); 168.4 (C-2'); 151.1 (C-7a); 141.3 (C-7a'); 138.6 (C-2); 136.7 (C-6); 129.0 (C-6'); 125.7 (C-5); 123.9 (C-4); 123.9 (C-4'); 121.6 (C-5-5'); 120.7, 120.5 (C-3a', C-3a); 115.4, 115.1 (C-7, C-7'); 106.5 (C-3'); 82.4 (C-1''); 75.6 (C-4''); 73.4, 72.1 (C-2'', C-3''); 71.6 (C-5''); 18.3 (C-6''). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 444 (6) [M<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl]; 442 (17) [M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl]; 298 (35) [5-chloroindirubin, <sup>37</sup>Cl]; 296 (100) [5-chloroindirubin, <sup>35</sup>Cl]; 209 (9) [5-chloroindirubin-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N+2H]; 207 (36) [5-chloroindirubin-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N + 2H]; 129 (27) [4-chloroaniline, <sup>37</sup>Cl]; 127 (7) [4-chloroaniline, <sup>35</sup>Cl]; 93 (13) [aniline]. HRMS (EI, 70 eV): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]): 442.09079; found: 442.09120.

#### 4.27. 5-Chloro-1'-α-L-rhamnopyranosylindirubin (α-6f)

Starting with α-7f (110 mg, 0.19 mmol), α-6f was isolated (60 mg, 70%) by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/EtOH = 20:1 → 10:1) as a red solid. Mp=247–250 °C; R<sub>f</sub> = 0.49 (CHCl<sub>3</sub>/EtOH = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 11.20 (s, 1H, NH); 8.84 (d', <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-4'); 7.68 (d, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-4); 7.63 (dd, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-6); 7.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-7); 7.40–7.29 (m, 2H, H-6', H-7'); 7.11 (d't', <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-5'); 5.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>1'',2''</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-1''); 5.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>4'',OH</sub> = 3.8 Hz, 1H, OH<sub>(4'')</sub>); 5.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>2'',OH</sub> = 4.0 Hz, 1H, OH<sub>(3'')</sub>); 4.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>2'',OH</sub> = 6.3 Hz, 1H, OH<sub>(2'')</sub>); 4.51 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>2'',3''</sub> = 3.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'',OH</sub> = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'',2''</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-2''); 4.02–3.92 (m, 2H, H, H-3'', H-5''); 3.60 (m, 1H, H-4''); 1.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 7.0 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 187.6 (C-3); 169.2 (C-2');

151.2 (C-7a); 140.6, 138.6 (C-2, C-7a'); 136.7 (C-6); 129.5 (C-6'); 124.7, 123.9 (C-4, C-4'); 122.1 (C-5'); 125.7 (C-5); 121.1, 120.5 (C-3a', C-3a); 115.5, 111.7 (C-7, C-7'); 107.0 (C-3'); 76.1 (C-1''); 74.6 (C-5''); 72.4 (C-3''); 72.4 (C-4''); 63.7 (C-2''); 16.9 (C-6''). MS (CI, isobutane):  $m/z$  (%)=445 (41)  $[M^+ + H; ^{37}Cl]$ ; 443 (77)  $[M^+ + H; ^{35}Cl]$ . HRMS (CI, isobutane): calcd for  $C_{22}H_{19}ClN_2O_6$  ( $[M^+]$ ): 443.10044; found: 443.10063.

#### 4.28. 1'-(2'',3'',4''-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -L-rhamnopyranosyl)indirubin-3-monoxim ( $\beta$ -8a)

To a pyridine solution of  $\beta$ -7a hydroxylamine hydrochloride (2.0 equiv) was added. The mixture was stirred for 7 h at 90 °C. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (heptane/EtOAc = 5:1  $\rightarrow$  1:1). Starting with  $\beta$ -7a (200 mg, 0.37 mmol),  $\beta$ -8a was isolated as a red solid (118 mg, 57%). Mp 94–96 °C;  $R_f$  = 0.52 (*n*-heptane/EtOAc = 1:3).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 11.43 (s, 1H, NH); 9.53 (br s, 1H, OH); 8.43 (dd,  $^4J_{4',6'} = 1.1$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 7.9$  Hz, 1H, H-4'); 8.21 (d',  $^3J_{4,5} = 7.7$  Hz, 1H, H-4); 7.57 (d'  $^3J_{6',7'} = 7.9$  Hz, 1H, H-7'); 7.29–7.07 (2 dt, 2H, H-5', H-6'); 6.98–6.82 (m, 2H, H-5, H-6); 6.83 (d',  $^3J_{6,7} = 7.9$  Hz, 1H, H-7); 6.06 (d,  $^3J_{1'',2''} = 1.5$  Hz, 1H, H-1''); 5.67 (dd,  $^3J_{1'',2''} = 1.5$  Hz,  $^3J_{2'',3''} = 3.2$  Hz, 1H, H-2''); 5.39–5.22 (m, 2H, H-3'', H-4''); 3.80 (dq,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz,  $^3J_{4'',5''} = 9.0$  Hz, 1H, H-5''); 2.11, 2.00, 1.85 (3s, 9H, 3x C(O)CH<sub>3</sub>); 1.38 (d,  $^3J_{5'',6''} = 6.2$  Hz, 3H, H-6'').  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 170.6, 170.1, 169.8 (3x C(O)CH<sub>3</sub>); 169.2 (C-2'); 152.6, 146.6, 144.4, 136.8 (C-2, C-3, C-7a, C-7a'); 132.2, 129.2, 125.3, 123.2 (C-4, C-4', C-6, C-6'); 122.5, 116.9 (C-3a, C-3a'); 121.9, 121.7 (C-5, C-5'); 112.5, 110.3 (C-7, C-7'); 98.1 (C-3'); 80.5 (C-1''); 74.0, 70.8, 70.7, 70.5 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''); 20.9, 20.8, 20.6 (3x C(O)CH<sub>3</sub>); 17.7 (C-6''). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%)=549 (7)  $[M^+]$ ; 277 (7) [indirubin-3-monoxim]; 153 (11)  $[M^+ - aglycon - 2HOAc]$ ; 135 (30). HRMS (EI, 70 eV): calcd for  $C_{28}H_{27}N_3O_9$  ( $[M^+]$ ): 549.17418; found: 549.17541.

#### 4.29. 1'- $\beta$ -L-Rhamnopyranosylindirubin-3-monoxim ( $\beta$ -9a)

The synthesis of  $\beta$ -9a was carried out following the procedure as given for the preparation of  $\alpha$ -6a. Starting with  $\beta$ -8a (100 mg, 0.18 mmol),  $\beta$ -9a was isolated (53 mg, 69%) by column chromatography ( $CHCl_3$ /MeOH = 20:1  $\rightarrow$  10:1) as a red solid. Mp 295–297 °C;  $R_f$  = 0.7 ( $CHCl_3$ /MeOH = 5:1).  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO)<sup>22</sup>:  $\delta$  = 11.77 (s, 1H, NH); 8.71 (dd,  $^4J_{4',6'} = 1.2$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 7.9$  Hz, 1H, H-4'); 8.25 (d,  $^3J_{4,5} = 7.6$  Hz, 1H, H-4); 7.62 (dd,  $^4J_{5',7'} = 1.0$  Hz,  $^3J_{6',7'} = 8.0$  Hz, 1H, H-7'); 7.42–7.39 (m, 2H), 7.14–6.92 (m, 3H) (H-5, H-5', H-6, H-6', H-7); 5.66 (s, 1H, H-1''); 5.20 (d,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H, OH); 4.97 (br s, 1H, OH); 4.85 (br s, 1H, OH); 3.89 (br s, 1H, H-2''); 3.60–3.40 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''); 1.27 (d,  $^3J_{5'',6''} = 5.5$  Hz, 3H, H-6'').  $^{13}C$  NMR (63 MHz, DMSO):  $\delta$  = 168.5 (C-2'); 151.5, 146.1, 144.7, 138.4 (C-2, C-3, C-7a, C-7a'); 132.2, 128.1, 125.3, 122.0 (C-4, C-4', C-6, C-6'); 122.2, 116.7 (C-3a, C-3a'); 122.0, 120.8 (C-5, C-5'); 114.0, 111.8 (C-7, C-7'); 97.8 (C-3'); 82.4 (C-1''); 75.6, 73.7, 72.2, 71.8 (C-2'', C-3'', C-4'', C-

5''); 18.3 (C-6''). MS (CI, Isobutane):  $m/z$  (%) = 424 (100)  $[M^+ + H]$ . HRMS (EI, 70 eV): calcd. for  $C_{22}H_{21}N_3O_6$  ( $[M^+]$ ): 423.14249; found: 423.14240.

#### Acknowledgments

Financial support by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (LA 1301/9-1) and by the State of Mecklenburg-Vorpommern (scholarship for S.L. and Exzellenzförderprogramm UR 07 068) is gratefully acknowledged.

#### References and notes

1. *Indirubin, the red shade of indigo* in editions *Life in Progress*, Meijer, L.; Guyard, N.; Skaltsounis, L. A.; Eisenbrand, G. (Eds.), Station Biologique, Roscoff, 2006.
2. Xiao, Z.; Hao, Y.; Liu, B.; Qian, L. *Leuk. Lymph.* **2002**, *43*, 1763.
3. (a) De Azevedo, W. F.; Leclerc, S.; Meijer, L.; Havlicek, L.; Strnad, M.; Kim, S. H. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *243*, 518; (b) Hoessel, R.; Leclerc, S.; Endicott, J.; Noble, M.; Lawrie, A.; Tunnah, P.; Leost, M.; Damiens, E.; Marie, D.; Marko, D.; Niederberger, E.; Tang, W.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1*, 60.
4. (a) Beauchard, A.; Ferandin, Y.; Frère, S.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Thiéry, V.; Besson, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6434; (b) Ferandin, Y.; Bettayeb, K.; Kritsanida, M.; Lozach, O.; Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A. L.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4638; (c) Ribas, J.; Bettayeb, K.; Ferandin, Y.; Knockaert, M.; Garrofé-Ochoa, X.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Mester, J.; Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Boix, J.; Meijer, L. *Oncogene* **2006**, *25*, 6304; (d) Mapelli, M.; Massimiliano, L.; Crovace, C.; Seeliger, M.; Tsai, L. H.; Meijer, L.; Musacchio, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 671; (e) Wu, Z. L.; Aryal, P.; Lozach, O.; Meijer, L.; Guengerich, F. P. *Chem. Biodiv.* **2005**, *2*, 51; (f) Duensing, S.; Duensing, A.; Lee, D. C.; Edwards, K. M.; Piboonniyom, S. O.; Manuel, E.; Skaltsounis, L.; Meijer, L.; Münger, K. *Oncogene* **2004**, *23*, 8206; (g) Guengerich, F. P.; Sorrells, J. L.; Schmitt, S.; Krauser, J. A.; Aryal, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3236; (h) Droucheau, E.; Primot, A.; Thomas, V.; Mattei, D.; Knockaert, M.; Richardson, C.; Sallicandro, P.; Alano, P.; Jafarshad, A.; Baratte, B.; Kunick, C.; Parzy, D.; Pearl, L.; Doerig, C.; Meijer, L. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1697*, 181; (i) Sato, N.; Meijer, L.; Skaltsounis, L.; Greengard, P.; Brivanlou, A. *Nat. Med.* **2004**, *10*, 55; (j) Meijer, L.; Skaltsounis, A. L.; Magiatis, P.; Polychronopoulos, P.; Knockaert, M.; Leost, M.; Ryan, X. P.; Vonica, C. A.; Brivanlou, A.; Dajani, R.; Crovace, C.; Tarricone, C.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Greengard, P. *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 1255; (k) Damiens, E.; Baratte, B.; Marie, D.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. *Oncogene* **2001**, *20*, 3786; (l) Davies, T. G.; Tunnah, P.; Meijer, L.; Marko, D.; Eisenbrand, G.; Endicott, J. A.; Noble, M. E. M. *Structure* **2001**, *9*, 389.
5. Marko, D.; Schätzle, S.; Friedel, A.; Genzlinger, A.; Zankl, H.; Meijer, L.; Eisenbrand, G. *Br. J. Cancer* **2001**, *84*, 283.
6. Leclerc, S.; Garnier, M.; Hoessel, R.; Marko, D.; Bibb, J. A.; Snyder, G. L.; Greengard, P.; Biernat, J.; Wu, Y.-Z.; Mandelkow, E.-M.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 251.
7. Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musac-

- chio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 935.
8. Knockaert, M.; Blondel, M.; Bach, S.; Leost, M.; Elbi, C.; Hager, G.; Naggy, S. R.; Han, D.; Denison, M.; Ffrench, M.; Ryan, X. P.; Magiatis, P.; Polychronopoulos, P.; Greengard, P.; Skaltsounis, L.; Meijer, L. *Oncogene* **2004**, *23*, 4400.
9. Adachi, J.; Mori, Y.; Matsui, S.; Takigami, H.; Fujino, J.; Kitagawa, H.; Miller, C. A., 3rd; Kato, T.; Saeki, K.; Matsuda, T. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 31475.
10. Xie, Y.; Liu, Y.; Ma, C.; Yuan, Z.; Wang, W.; Zhu, Z.; Gao, G.; Liu, X.; Yuan, H.; Chen, R.; Huang, S.; Wang, X.; Zhu, X.; Wang, X.; Mao, Z.; Li, M. *Neurosci. Lett.* **2004**, *367*, 355.
11. Moon, M. J.; Lee, S. K.; Lee, J.-W.; Song, W. K.; Kim, S. W.; Kim, J. I.; Cho, C.; Choi, S. J.; Kim, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 237.
12. Maskey, R. P.; Grün-Wollny, I.; Fiebig, H. H.; Laatsch, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 597.
13. Hein, M.; Nguyen, T. B. P.; Michalik, D.; Görls, H.; Lalk, M.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5741.
14. Libnow, S.; Hein, M.; Michalik, D.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6907.
15. (a) Chavis, C.; De Gourcy, C.; Dumont, F.; Imbach, J.-L. *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 1; (b) Douglas, J. G.; Honeyman, J. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3674.
16. (a) Preobrazhenskaya, M. N.; Yartseva, I. V.; Ektova, L. V. *Doklady Akademii Nauk SSSR* **1974**, *215*, 873; (b) Preobrazhenskaya, M. N.; Yartseva, I. V.; Ektova, L. V. *Nucleic Acid Chem.* **1978**, *2*, 725; (c) Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Messaoudi, S.; Anizon, F.; Debiton, E.; Barthomeuf, C.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 88.
17. (a) Holt, S. J.; Sadler, P. W. *Proc. R. Soc. (London)* **1958**, *148B*, 481; (b) Rodriguez-Dominguez, J. C.; Balbuzano-Deus, A.; Lopez-Lopez, M. A.; Kirsch, G. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 273.
18. CCDC-6688613 ( **$\beta$ -4a**), CCDC-669011 ( **$\beta$ -4b**), and CCDC-669305 ( **$\beta$ -8a**) contain all crystallographic details of this publication which are available free of charge at [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) or can be ordered from the following address: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ; Fax: +44 1223 336 033; or [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk).
19. Bracht, K.; Boubakari; Grünert, R.; Bednarski, P. J. *Anti Cancer Drugs* **2006**, *17*, 41.
20. Grese, T. A.; Dodge, J. A. *Annual Reports Med. Chem.*, Bristol, J. A. (Ed.), Academic Press, San Diego, **1996**, *31*, 181.
21. Sheldrick, G. M. *SHELXS-97 and SHELXL-97, Programs for the Solution and Refinement of Crystal Structures*; Universität Göttingen, 1997.
22. Resonances of OH-protons were not completely determined or assigned because of their bad visibility, due to exchange processes.



# Synthesis of 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-glycosides and their cytotoxic activity against human ceratinocytes (HaCaT)<sup>†</sup>

Katrin Marie Driller,<sup>a,b</sup> Stefanie Libnow,<sup>a</sup> Martin Hein,<sup>a</sup> Manuela Harms,<sup>c</sup> Kristian Wende,<sup>c</sup> Michael Lalk,<sup>c</sup> Dirk Michalik,<sup>a,b</sup> Helmut Reinke<sup>a</sup> and Peter Langer<sup>\*a,b</sup>

Received 17th July 2008, Accepted 13th August 2008

First published as an Advance Article on the web 11th September 2008

DOI: 10.1039/b812308j

*N*-Glycosides of 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxalines were prepared and structurally characterized. The synthesis relies on the cyclocondensation of isatine-*N*-glycosides with 1,2-diaminobenzenes. Some products exhibit weak cytotoxic activity against human ceratinocytes (HaCaT).

## Introduction

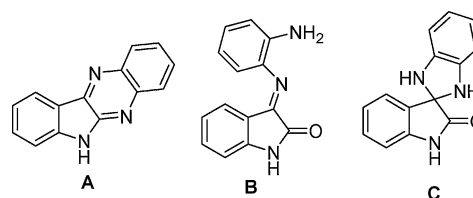
*N*-Glycosides of indole and of related compounds are of remarkable pharmacological relevance, e.g. as anti-cancer agents. Well-known cancerostatic natural products include, for example, staurosporine, K-252d, rebeccamycin and the tjiapanazoles.<sup>1,2</sup> Recently, the isolation of indigo-*N*-glycosides, the akashines A–C, has been reported.<sup>3</sup> Whereas the parent indigo is pharmacologically inactive, the akashines exhibit a considerable cancerostatic activity against various human cancer cell lines. Recently, we have reported the first synthesis of indigo-*N*-glycosides (blue sugars).<sup>4</sup> Indirubin, the red isomer of indigo, is the active ingredient of a traditional Chinese medicinal recipe which has been used for the treatment of myelocytic leukaemia.<sup>5</sup> Indirubin derivatives are potent inhibitors of several kinases such as GSK-3 $\beta$  and cyclin dependent kinases (CDK's).<sup>6,7</sup> We have recently reported the first synthesis of indirubin-*N'*-glycosides (red sugars) and their anti-proliferative activity against various human cancer cell lines.<sup>8</sup> The cancerostatic activities of the glycosides are higher than those of the aglycons. Isoindigo-*N*-glycosides also show a considerable anti-proliferative and kinase inhibitory activity.<sup>9</sup> It is worth mentioning that both deprotected and protected *N*-glycosides are of pharmacological interest. For example, the biological activity of so-called 'Natura', i.e. acetyl-protected  $\beta$ -D-dxylopyranosyl-*N*-isoindigo, has been reported to be higher than the activity of its deprotected analogue.<sup>10,11</sup>

6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinoxalines combine the structural features of indoles and quinoxalines and the first derivative was prepared in 1895 by condensation of 1,2-diaminobenzene with isatine.<sup>12</sup> In recent years, 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxalines have received much attention, due to their considerable pharmacological relevance.<sup>13</sup> For example, they show some DNA duplex stabilization.<sup>14</sup> It has

been mentioned above that the pharmacological activity of *N*-glycosylated heterocycles is often higher than that of the aglycons. Therefore, we have studied the synthesis and structural characterization of novel 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-glycosides and the results of our efforts are reported herein.<sup>15</sup>

## Results and discussion

The product distribution of the reaction of isatines with 1,2-diaminobenzenes has been reported to strongly depend on the solvent and the conditions (Scheme 1).<sup>12,16,17</sup> 6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinoxaline **A** is exclusively formed when the reaction is carried out in glacial acetic acid (AcOH). The employment of benzene or MeOH results in the formation of a mixture of **A** and of 3-imino-isatine **B**. Product **B** can be transformed into **A** by treatment with AcOH. The reaction of the starting materials at elevated temperatures in a polar-aprotic solvent, such as *N,N*-dimethylacetamide (DMA), has been reported to give spiro-benzimidazole **C**.<sup>16</sup>



**Scheme 1** Possible products of the reaction of 1,2-diaminobenzene with isatine.

It is well known that direct *N*-glycosylations of indole and related unsaturated *N*-heterocycles proceed with extremely low yields or are not possible at all.<sup>18</sup> Therefore, the direct *N*-glycosylation of 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxalines is not a promising approach to 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-glycosides. Our strategy for the synthesis of these compounds relies on the reaction of isatine-*N*-glycosides with 1,2-diaminobenzenes. The starting materials, isatine-*N*-glycosides **2**, were prepared as follows:<sup>8</sup> The reaction of the free sugars with aniline and subsequent acetylation gave acetyl-protected *N*-glycosylated anilines<sup>19</sup> which were transformed into isatine-*N*-glycosides **2** by AlCl<sub>3</sub>-mediated cyclization<sup>20</sup> with oxalyl chloride. Isatine-*N*-rhamnoside  **$\beta$ -2a**, isatine-*N*-mannoside  **$\beta$ -2b**, and isatine-*N*-glucoside  **$\beta$ -2c** were isolated in the form of the pure  $\beta$ -anomers.

<sup>a</sup>Institut für Chemie, Universität Rostock, Albert-Einstein-Str. 3a, 18059 Rostock, Germany. E-mail: peter.langer@uni-rostock.de; Fax: +49 381 49864112; Tel: +49 381 4986410

<sup>b</sup>Leibniz-Institut für Katalyse e. V. an der Universität Rostock, Albert-Einstein-Str. 29a, 18059 Rostock, Germany

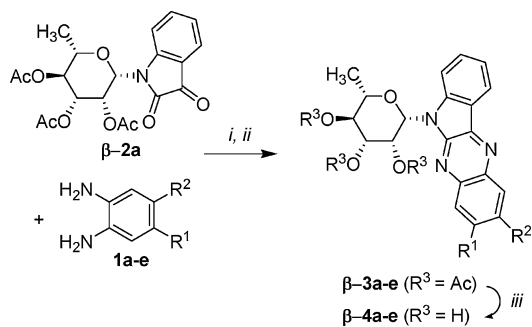
<sup>c</sup>Institut für Pharmazie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 17, 17487 Greifswald, Germany

<sup>†</sup> Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures and compound characterization and biological studies. CCDC reference numbers 695574 ( **$\beta$ -3c**), 695575 ( **$\beta$ -3g**) and 695576 ( **$\beta$ -3a**). For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/b812308j

The reaction of a AcOH–1,4-dioxane solution of isatine-*N*-rhamnoside **β-2a** and 1,2-diaminobenzene (**1a**) at 80 °C afforded slightly impure 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-rhamnoside **β-3a** in 40% yield.<sup>15</sup> Due to the formation of many side-products of similar polarity, the chromatographic separation proved to be very difficult. Therefore, the conditions were optimized. The best yields of **β-3a** (up to 72%) were obtained when the starting materials (1 : 1.1 stoichiometry) were stirred in pure glacial acetic acid at 80 °C until no **β-2a** could be detected any more (TLC control, 3 h) (Table 1). The TLC control was necessary as some deglycosylation was observed when the reaction time was too long. Subsequently, the solvent was removed *in vacuo*, benzene and *p*-toluenesulfonic acid (PTSA) were added, and the solution was stirred at 80 °C for 45 min (TLC control). This step was important to complete the cyclization and dehydration. The deacetylated product **β-4a** could be isolated in 98% yield by reaction of **β-3a** with NaOMe–MeOH (*Zemplén* conditions).<sup>21</sup>

The reaction of isatine-*N*-rhamnoside **β-2a** with 1,2-diaminobenzene (**1a**), 1,2-diamino-4,5-dimethylbenzene (**1b**), 2,3-diaminonaphthalene (**1c**), 1,2-diamino-4,5-dichlorobenzene (**1d**), and 1,2-diamino-4-nitrobenzene (**1e**) afforded the novel indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-rhamnosides **β-3a**, **β-3b**, **β-3c**, **β-3d**, and **β-3e**, respectively (Table 1). Products **β-3a**, **β-3b**, and **β-3c** were isolated in good yields. In contrast, the yields of **β-3d** and **β-3e** were low. This can be explained by the low nucleophilicity of acceptor-substituted 1,2-diaminobenzenes **1d** and **1e**. The reaction of **β-2a** with (unsymmetrical) 1,2-diamino-4-nitrobenzene (**1e**) can, in principle, result in the formation of two regioisomers. Only one isomer (**β-3e**) could be isolated in pure form. However, it was not possible to unambiguously clarify whether the nitro group is located at carbon atom C-2 or C-3. The deacetylation under *Zemplén*-conditions afforded the novel deprotected 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-glycosides **β-4a**, **β-4b**, and **β-4c** in very good yields.

**Table 1** Synthesis of β-L-(rhamnopyranosyl)indolo[2,3-*b*]quinoxalines β-4a–e

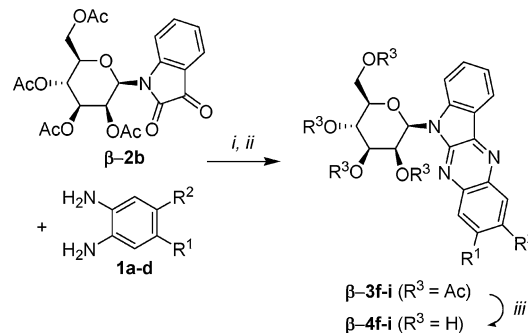


Conditions: i: AcOH, 80 °C, 1–3 h; ii: benzene, PTSA, 80 °C, 1–3 h; iii: NaOMe, MeOH, 7 h, 20 °C

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	% (β-3) <sup>a</sup>	% (β-4) <sup>a</sup>
<b>a</b>	H	H	72	98
<b>b</b>	Me	Me	63	85
<b>c</b>	–(CH) <sub>4</sub> –		61	79
<b>d</b>	Cl	Cl	10	— <sup>c</sup>
<b>e</b>	NO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	9	— <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Yields of isolated products. <sup>b</sup> Assignment arbitrary. <sup>c</sup> Experiment was not carried out.

**Table 2** Synthesis of β-D-(mannopyranosyl)indolo[2,3-*b*]quinoxalines β-4f–i

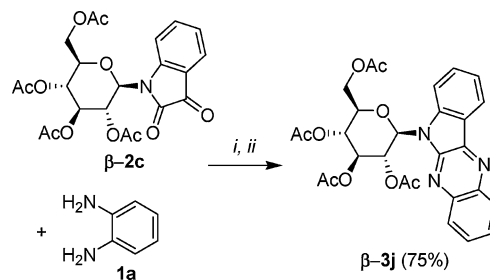


Conditions: i: AcOH, 80 °C, 1–3 h; ii: benzene, PTSA, 80 °C, 1–3 h; iii: NaOMe, MeOH, 7 h, 20 °C

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	% (β-3) <sup>a</sup>	% (β-4) <sup>a</sup>
<b>f</b>	H	H	69	72
<b>g</b>	Me	Me	72	94
<b>h</b>	–(CH) <sub>4</sub> –		65	97
<b>i</b>	Cl	Cl	44	75

<sup>a</sup> Yields of isolated products.

The reaction of isatine-*N*-mannoside **β-2b** with **1a**, **1b**, **1c**, and **1d** afforded the 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-mannosides **β-3f**, **β-3g**, **β-3h**, and **β-3i**, respectively (Table 2). Interestingly, mannoside **β-3i**, derived from 1,2-diamino-4,5-dichlorobenzene (**1d**), was isolated in much better yield than the corresponding rhamnoside **β-3d**. This result suggests that the sugar moiety also has a significant influence on the yield of the cyclocondensation. The yields of mannosides **β-3f**, **β-3g**, **β-3h** were similar to those of **β-3a**, **β-3b**, and **β-3c**. The deacetylation afforded the novel deprotected 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-mannosides **β-4f**, **β-4g**, **β-4h**, and **β-4i** in very good yields. The reaction of **1a** with isatine-*N*-glucoside **β-2c** gave the 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-glucoside **β-3j** in good yield (Scheme 2).

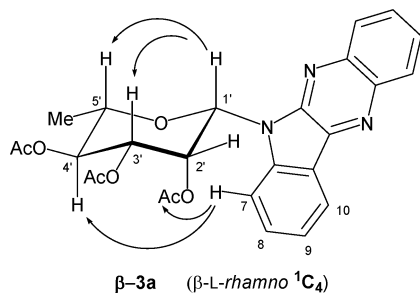


**Scheme 2** Synthesis of β-D-(glucopyranosyl)indolo[2,3-*b*]quinoxaline β-3j. Conditions: i: AcOH, 80 °C, 1–3 h; ii: benzene, PTSA, 80 °C, 1–3 h.

All attempts to induce a cyclization of isatine-*N*-glycosides with 1,2-diaminoethane proved to be unsuccessful. This can be explained by the assumption that the rearomatization is an important driving force of the cyclocondensation.

The configuration and conformation of all products were studied in detail by NMR spectroscopy. The assignment of the signals was established by DEPT and 2D NMR techniques (<sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H COSY, HETCOR, HSQC, HMBC, and <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H NOESY). For example, in the <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H NOESY spectrum of **β-3a**, NOE cross peaks were observed for proton H-7 with H-4' and the *O*-acetyl

group attached to carbon atom C-2' as well as proton H-1' with H-3' and H-5'. These findings confirm the assignments given for proton H-7, and furthermore, the stereochemistry of the pyranosyl ring ( ${}^1C_4$  chair conformation and  $\beta$  configuration) (Scheme 3).  ${}^1H, {}^1H$  NOESY spectra have been recorded and analyzed for compounds  $\beta$ -3a-e,  $\beta$ -3g, and  $\beta$ -3h. These experiments showed that  $\beta$ - ${}^1C_4$  and  $\beta$ - ${}^4C_1$  chair conformations were present for L-rhamno and D-manno configured sugar residues, respectively. The stereochemistry of the D-gluco derivative  $\beta$ -3j was found to be  $\beta$ - ${}^4C_1$  based on the coupling constants  ${}^3J_{1,2'}$ ,  ${}^3J_{2,3'}$ ,  ${}^3J_{3,4'}$ , and  ${}^3J_{4,5'}$  in the range of 9.5 to 10.0 Hz, indicating all-axial positions of these protons. The structures of  $\beta$ -3a,  $\beta$ -3c and  $\beta$ -3g were independently confirmed by X-ray structure analyses (Fig. 1, 2 and 3).<sup>†</sup>



Scheme 3 Relevant NOE-correlations of  $\beta$ -3a.

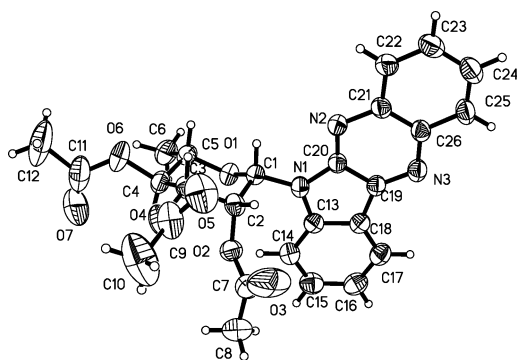


Fig. 1 ORTEP-plot of  $\beta$ -3a (50% probability level).

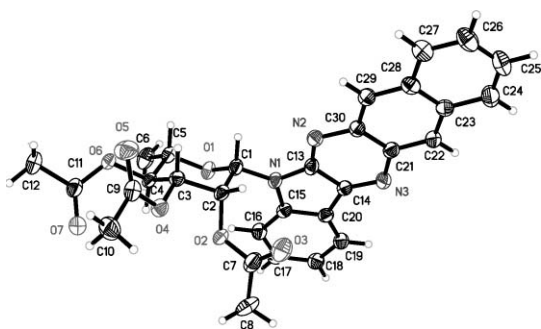


Fig. 2 ORTEP-plot of  $\beta$ -3c (50% probability level).

To evaluate the biological properties of the 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-glycosides a selection of the synthesized derivatives was tested towards their cytotoxic activity. The immortalized human keratinocytes (HaCaT) cell line was chosen for the evaluation of antiproliferative effects. Besides the unprotected com-

Table 3 Results of the antiproliferative screening<sup>a</sup>

Compound	IC <sub>50</sub> /μmol L <sup>-1</sup>
$\beta$ -3a	>100
$\beta$ -3b	49.8
$\beta$ -3c	65.5
$\beta$ -3f	>100
$\beta$ -3g	71.3
$\beta$ -4a	>100
$\beta$ -4b	>100
$\beta$ -4c	>100
$\beta$ -4g	>100
Etoposide	0.8

<sup>a</sup> Inhibition studies were performed in 2 separate experiments including 4 parallel dilutions. The cell viability was detected using the "Neutral Red" assay.<sup>22</sup>

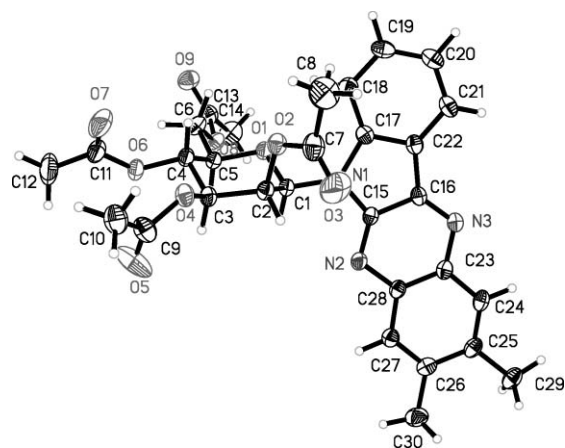


Fig. 3 ORTEP-plot of  $\beta$ -3g (50% probability level).

pounds  $\beta$ -4a,  $\beta$ -4b,  $\beta$ -4c and  $\beta$ -4g, some acetylated quinoxaline-*N*-glycosides were also tested. The results of the biological studies are summarised in Table 3.

It becomes obvious that the compounds tested in this study show only moderate antiproliferative activities towards the HaCaT cell line. Compared to etoposide only a weak cytotoxic effect of the quinoxaline-*N*-glycosides can be assumed. In comparison to the recently described<sup>8</sup> high antiproliferative activities of indirubine-*N*-glycosides, the higher lipophilicity of the quinoxaline-*N*-glycosides is likely to be the main reason for the decreased effects towards eukaryotic cells. The cytotoxic effects observed in this study could arise from unspecific binding effects at the cell membrane. The much stronger inhibition of proliferation by indirubine-*N*-glycosides is likely induced by inhibition of CDK enzymes which can probably not be inhibited by the tested indoloquinoxaline-*N*-glycosides.

In conclusion, *N*-glycosides of 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxalines were prepared by cyclocondensation of isatine-*N*-glycosides with 1,2-diaminobenzenes. Some products exhibit weak cytotoxic activity against human keratinocytes (HaCaT).

## Experimental section

### General comments

All solvents were dried by standard methods.  ${}^1H$  NMR spectra (250.13 MHz, 300.13 MHz and 500.13 MHz) and  ${}^{13}C$  NMR

spectra (62.9 MHz, 75.5 MHz and 125.8 MHz) were recorded on Bruker spectrometers AV 250, AV 300 and AV 500 in CDCl<sub>3</sub> and DMSO-*d*<sub>6</sub> as solvents. The calibration of spectra was carried out on solvent signals (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  (<sup>1</sup>H) = 7.25,  $\delta$  (<sup>13</sup>C) = 77.0; DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  (<sup>1</sup>H) = 2.50,  $\delta$  (<sup>13</sup>C) = 39.7). Mass spectrometric data (MS) were obtained by electron ionization (EI, 70 eV), chemical ionization (CI, isobutane) or electrospray ionization (ESI). Melting points are uncorrected. Analytical thin layer chromatography was performed on 0.20 mm 60A silica gel plates. Column chromatography was performed on 60A silica gel (60–200 mesh).

#### General procedure for the synthesis of 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-glycosides 3a–j

A solution of isatine-*N*-glycoside **β-2a** (1.0 equiv.) and of diamine **1** (1.1 equiv.) in glacial acetic acid (10 mL) was stirred at 80 °C for 1–3 h until no starting materials could be detected by TLC (heptane–EtOAc = 3:1). The solution was allowed to cool to 20 °C and the solvent was removed *in vacuo*. To the residue was added dry benzene (10 mL) and a catalytic amount of toluenesulfonic acid. The solution was stirred at 80 °C for 1–3 h until the reaction was complete (TLC-control). The solution was allowed to cool to 20 °C and NEt<sub>3</sub> (for neutralization) and toluene (4 mL) were added. The solvent was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by chromatography (heptane–EtOAc = 9 : 1 → 6 : 1 → 2 : 1).

#### General procedure for the deacetylation

Product **3** was suspended in dry MeOH under argon atmosphere. To the suspension was added a MeOH solution of NaOMe (0.1 M, prepared from 23 mg of sodium and 10 mL of dry MeOH). The solution was stirred at 20 °C until the reaction is complete (TLC-control, CHCl<sub>3</sub>–EtOH = 5 : 1). The precipitate was filtered off washed several times with *n*-pentane and dried *in vacuo*.

#### 6-(β-L-Rhamnopyranosyl)indolo[2,3-*b*]quinoxaline (β-4a)

Stirring of **β-2a** (300 mg, 0.71 mmol) and **1a** (85 mg, 0.79 mmol) for 3 h at 80 °C in HOAc and for 45 min at 80 °C in benzene (in the presence of PTSA) afforded **β-3a** (253 mg, 72%) as a slightly yellow solid. Starting with **β-3a** (200 mg, 0.41 mmol), 40 mL of MeOH and 0.5 mL of a 0.1 M MeOH solution of NaOMe, **β-4a** was isolated (146 mg, 98%) after stirring for 7 h as a slightly yellow solid. Mp. 339–341 °C (heptane–EtOAc);  $[\alpha]_D^{25} = +9.63$  (*c* = 0.53; *T* = 21.5 °C; DMSO);  $R_f = 0.40$  (CHCl<sub>3</sub>–EtOH = 5 : 1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.32 (ddd, <sup>5</sup>*J*<sub>7,10</sub> = 0.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>9,10</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-10); 8.29, 8.13 (2 ddd, <sup>5</sup>*J*<sub>1,4</sub> = 0.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>1,3</sub> = <sup>4</sup>*J*<sub>2,4</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 8.1 Hz, 2H, H-1, H-4); 8.19 (d<sup>t</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>7,8</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-7); 7.84, 7.76 (2 ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>1,3</sub> = <sup>4</sup>*J*<sub>2,4</sub> = 1.7 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 8.1 Hz, 2H, H-2, H-3); 7.67 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8,9</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>7,8</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-8); 7.37 (d<sup>t</sup>, <sup>4</sup>*J*<sub>7,9</sub> = 0.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8,9</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>9,10</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-9); 6.38 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2'</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-1'); 5.25 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2',OH</sub> = 4.9 Hz, 1H, OH<sub>(2')</sub>); 5.06 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4',OH</sub> = 5.1 Hz, 1H, OH<sub>(4')</sub>); 4.93 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>3',OH</sub> = 5.8 Hz, 1H, OH<sub>(3')</sub>); 4.10–4.06 (m, 1H, H-2'); 3.72–3.66 (m, 1H, H-3'); 3.63–3.45 (m, 2H, H-4', H-5'); 1.34 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 5.9 Hz, 3H, H-6'). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 144.7, 144.1, 139.9, 139.6, 139.0 (5 C<sub>q</sub>); 130.8 (C-8); 129.3, 127.6 (C-1, C-4); 129.2, 126.6 (C-2, C-3); 121.3 (C-10); 121.2 (C-9); 119.0 (C-10a); 117.0

(C-7); 83.6 (C-1'); 75.7 (C-5'); 73.4 (C-3'); 72.1 (C-2'); 71.6 (C-4'); 18.4 (C-6'). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 365 (5) [M<sup>+</sup>]; 248 (23); 219 (100) [aglycone + H]; 153 (2) [M<sup>+</sup> – aglycone – 2HOAc]. HRMS (EI): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ([M<sup>+</sup>]) 365.136463. Found: 365.13701.

#### 2,3-Dimethyl-6-(β-L-rhamnopyranosyl)indolo[2,3-*b*]quinoxaline (β-4b)

Stirring of **β-2a** (300 mg, 0.71 mmol) and of **1b** (107 mg, 0.79 mmol) for 1.5 h at 80 °C in HOAc and for 2 h at 80 °C in benzene (in the presence of PTSA) afforded **β-3b** (231 mg, 63%) as a slightly yellow solid. Starting with **β-3b** (160 mg, 0.31 mmol), 20 mL of MeOH and 0.5 mL of a 0.1 M MeOH solution of NaOMe, **β-4b** was isolated (103 mg, 85%) after stirring for 24 h as a slightly yellow solid. Mp. 347–350 °C (heptane–EtOAc);  $[\alpha]_D^{25} = +3.33$  (*c* = 0.50; *T* = 21.6 °C; DMSO);  $R_f = 0.45$  (CHCl<sub>3</sub>–EtOH = 5 : 1). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.26 (ddd, <sup>5</sup>*J*<sub>7,10</sub> = 0.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>9,10</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-10); 8.15 (d<sup>t</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>7,8</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-7); 8.03, 7.91 (2 br s, 2H, H-1, H-4); 7.63 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8,9</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>7,8</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-8); 7.33 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>7,9</sub> = 0.9 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8,9</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>9,10</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-9); 6.33 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2'</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-1'); 5.31 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2',OH</sub> = 4.6 Hz, 1H, OH<sub>(2')</sub>); 5.07 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4',OH</sub> = 5.0 Hz, 1H, OH<sub>(4')</sub>); 4.94 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>3',OH</sub> = 5.7 Hz, 1H, OH<sub>(3')</sub>); 4.06 (m, 1H, H-2'); 3.71–3.63 (m, 1H, H-3'); 3.61–3.46 (m, 2H, H-4', H-5'); 2.49 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>); 1.34 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 5.5 Hz, 3H, H-6'). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 144.1, 143.8, 139.5, 138.8, 138.3, 137.9, 136.4 (7 C<sub>q</sub>); 130.2 (C-8); 128.2, 126.8 (C-1, C-4); 121.0 (C-10); 120.9 (C-9); 119.2 (C-10a); 116.7 (C-7); 83.6 (C-1'); 75.7 (C-5'); 73.4 (C-3'); 72.1 (C-2'); 71.6 (C-4'); 20.1, 19.8 (2 CH<sub>3</sub>); 18.3 (C-6'). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 393 (7) [M<sup>+</sup>]; 276 (33); 247 (100) [aglycone + H]; 246 (36); 232 (58). HRMS (EI): calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ([M<sup>+</sup>]) 393.168130. Found: 393.16831.

#### 13-(β-L-Rhamnopyranosyl)-5,12,13-triaza-indeno[1,2-*b*]anthracene (β-4c)

Stirring of **β-2a** (300 mg, 0.71 mmol) and **1c** (124 mg, 0.79 mmol) for 1.5 h at 80 °C in HOAc and for 1.5 h at 80 °C in benzene (in the presence of PTSA) afforded **β-3c** (197 mg, 61%) as a yellow solid. Starting with **β-3c** (100 mg, 0.19 mmol) in 15 mL of MeOH and 0.3 mL of a 0.1 M MeOH solution of NaOMe, **β-4c** was isolated (61 mg; 79%) after stirring for 24 h as a yellow to orange solid. Mp 359–360 °C (heptane–EtOAc);  $[\alpha]_D^{25} = -20.85$  (*c* = 0.47; *T* = 22.3 °C; DMSO);  $R_f = 0.52$  (CHCl<sub>3</sub>–EtOH = 5 : 1). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.93, 8.72 (2 s, 2H, H-6, H-11); 8.32 (br d, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-4); 8.27–8.19 (m, 2H, H-7, H-10); 8.14 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-1); 7.71–7.56 (m, 3H, H-2, H-8, H-9); 7.36 (t<sup>r</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-3); 6.35 (br s, 1H, H-1'); 5.32 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2',OH</sub> = 5.0 Hz, 1H, OH<sub>(2')</sub>); 5.09 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4',OH</sub> = 5.2 Hz, 1H, OH<sub>(4')</sub>); 4.96 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>3',OH</sub> = 5.9 Hz, 1H, OH<sub>(3')</sub>); 4.14 (br t<sup>r</sup>, 1H, H-2'); 3.74–3.66 (m, 1H, H-3'); 3.63–3.47 (m, 2H, H-4', H-5'); 1.36 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5',6'</sub> = 5.7 Hz, 3H, H-6'). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 145.9, 144.8, 142.6, 137.0, 136.9, 133.1, 131.7 (7 C<sub>q</sub>); 131.3 (C-2); 128.4, 127.8 (C-7, C-10); 127.4, 124.6 (C-6, C-11); 126.6, 125.6 (C-8, C-9); 121.8 (C-4); 121.4 (C-3); 119.2 (C-4a); 116.8 (C-1); 83.7 (C-1'); 75.7, 73.4, 71.6 (3 s, C-3', C-4', C-5'); 71.9 (C-2'); 18.3 (C-6'). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 415 (7) [M<sup>+</sup>]; 298 (10); 270 (48); 269 (100) [aglycone + H]; 140 (10). HRMS (EI): calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ([M<sup>+</sup>]) 415.151893. Found: 415.15266.

### 6-( $\beta$ -D-Mannopyranosyl)indolo[2,3-*b*]quinoxaline ( $\beta$ -4f)

Stirring of  $\beta$ -2b (300 mg, 0.63 mmol) and 1a (75 mg, 0.69 mmol) for 2 h at 80 °C in HOAc and for 2 h at 80 °C in benzene (in the presence of PTSA) afforded  $\beta$ -3f (230 mg, 69%) as a slightly yellow solid. Starting with  $\beta$ -3f (50 mg, 0.10 mmol), 10 mL of MeOH and 0.5 mL of a 0.1 M solution of NaOMe,  $\beta$ -4f was isolated (25 mg, 72%) after stirring for 24 h as a slightly yellow solid. Mp. 325–327 °C (heptane–EtOAc);  $[\alpha]_D = -20.52$  ( $c = 0.47$ ;  $T = 22.3$  °C; DMSO);  $R_f = 0.29$  (CHCl<sub>3</sub>–EtOH = 5 : 1). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8.34$ – $8.23$  (m, 3H), 8.14 (m, 1H) (H-1, H-4, H-7, H-10); 7.84, 7.76 (2 ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>1,4</sub> = 0.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>1,3</sub> = <sup>4</sup>*J*<sub>2,4</sub> = 1.7 Hz; <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = *J*<sub>3,4</sub> = 8.1 Hz, 2H, H-2, H-3); 7.65 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8,9</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>7,8</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-8); 7.37 (d<sup>t</sup>, <sup>4</sup>*J*<sub>7,9</sub> = 0.9 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8,9</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>9,10</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-9); 6.38 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2'</sub> = 0.8 Hz, 1H, H-1'); 5.26 (br s, 1H, OH<sub>(2')</sub>); 5.02 (br s, 1H, OH<sub>(4')</sub>); 4.97 (br s, 1H, OH<sub>(3')</sub>); 4.63 (br t, 1H, OH<sub>(6')</sub>); 4.07 (br s, 1H, H-2'); 3.88–3.47 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 144.8$ , 144.1, 139.9, 139.6, 139.0 (5 C<sub>q</sub>); 130.8 (C-8); 129.3, 127.6 (C-1, C-4); 129.2, 126.6 (C-2, C-3); 121.2, 121.2 (C-9, C-10); 119.0 (C-10a); 117.4 (C-7); 83.6 (C-1'); 81.1 (C-5'); 73.7 (C-3'); 71.9 (C-2'); 66.6 (C-4'); 61.3 (C-6'). HRMS (ESI): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> ([M + H]<sup>+</sup>) 382.13975. Found: 382.12953.

### 2,3-Dimethyl-6-( $\beta$ -D-mannopyranosyl)indolo[2,3-*b*]quinoxaline ( $\beta$ -4g)

Stirring of  $\beta$ -2b (300 mg, 0.63 mmol) and 1b (94 mg, 0.69 mmol) for 1 h at 80 °C in HOAc and for 1.5 h at 80 °C in benzene (in the presence of PTSA) and recrystallization from EtOAc and heptane afforded  $\beta$ -3g (260 mg, 72%) as yellow to orange needles. Starting with  $\beta$ -3g (260 mg, 0.45 mmol), 25 mL of MeOH and 0.5 mL of a 0.8 M MeOH solution of NaOMe,  $\beta$ -4g was isolated (173 mg, 94%) after stirring for 24 h as a slightly yellow solid. Mp. 352–354 °C (heptane–EtOAc);  $[\alpha]_D = -10.09$  ( $c = 0.49$ ;  $T = 21.7$  °C; DMSO);  $R_f = 0.24$  (CHCl<sub>3</sub>–EtOH = 5 : 1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8.27$  (br d, <sup>3</sup>*J*<sub>9,10</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-10); 8.20 (br d, <sup>3</sup>*J*<sub>7,8</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-7); 8.03, 7.91 (2 br s, 2H, H-1, H-4); 7.61 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8,9</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>7,8</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-8); 7.34 (d<sup>t</sup>, <sup>4</sup>*J*<sub>7,9</sub> = 0.9 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8,9</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>9,10</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-9); 6.33 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2'</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-1'); 5.30 (br s, 1H, OH<sub>(2')</sub>); 5.00 (br s, 1H, OH<sub>(4')</sub>); 4.95 (br s, 1H, OH<sub>(3')</sub>); 4.61 (br t, 1H, OH<sub>(6')</sub>); 4.06 (br s, 1H, H-2'); 3.87–3.47 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b); 2.50 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 144.2$ , 143.8, 139.5, 138.8, 138.3, 137.9, 136.4 (7 C<sub>q</sub>); 130.2 (C-8); 128.2, 126.7 (C-1, C-4); 121.0; 120.9 (C-9, C-10); 119.2 (C-10a); 117.1 (C-7); 83.6 (C-1'); 81.2 (C-5'); 73.7 (C-3'); 71.9 (C-2'); 66.6 (C-4'); 61.5 (C-6'); 20.1, 19.8 (2 CH<sub>3</sub>). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 409 (3) [M<sup>+</sup>]; 276 (13); 248 (21); 247 (100) [aglycone + H]; 246 (21); 232 (32). HRMS (EI): calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> ([M<sup>+</sup>]) 409.163493. Found: 409.16322.

### 13-( $\beta$ -D-Mannopyranosyl)-5,12,13-triaza-indeno[1,2-*b*]anthracene ( $\beta$ -4h)

Stirring of  $\beta$ -2b (300 mg, 0.63 mmol) and 1c (110 mg, 0.69 mmol) for 1 h at 80 °C in HOAc and for 1 h at 80 °C in benzene (in the presence of PTSA) and recrystallization from EtOAc and heptane afforded  $\beta$ -3h (245 mg; 65%) as a yellow to orange solid. Starting

with  $\beta$ -3h (78 mg, 0.13 mmol), 10 mL of MeOH and 0.5 mL of a 0.5 M MeOH solution of NaOMe,  $\beta$ -4h was isolated (54 mg; 97%) after stirring for 24 h as a yellow to orange solid. Mp. 320–322 °C (heptane–EtOAc);  $R_f = 0.25$  (CHCl<sub>3</sub>–EtOH = 5 : 1). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8.95$ , 8.74 (2 s, 2H, H-6, H-11); 8.35–8.10 (m, 4H, H-1, H-4, H-7, H-10); 7.71–7.57 (m, 3H, H-2, H-8, H-9); 7.37 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-3); 6.35 (br s, 1H, H-1'); 5.31 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2',OH</sub> = 4.8 Hz, 1H, OH<sub>(2')</sub>); 5.04 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>4',OH</sub> = 4.5 Hz, 1H, OH<sub>(4')</sub>); 4.97 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>3',OH</sub> = 5.0 Hz, 1H, OH<sub>(3')</sub>); 4.65 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>6',OH</sub> = 5.5 Hz, 1H, OH<sub>(6')</sub>); 4.12 (br s, 1H, H-2'); 3.90–3.47 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 145.9$ , 144.8, 142.6, 137.0, 136.9, 133.0, 131.7 (7 C<sub>q</sub>); 131.2 (C-2); 128.4, 127.8 (C-7, C-10); 127.4, 124.5 (C-6, C-11); 126.6, 125.6 (C-8, C-9); 121.6 (C-4); 121.4 (C-3); 119.1 (C-4a); 117.2 (C-1); 83.7 (C-1'); 81.1 (C-5'); 73.6 (C-3'); 71.8 (C-2'); 66.5 (C-4'); 61.4 (C-6'). HRMS (ESI): calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ([M + H]<sup>+</sup>) 432.15540. Found: 432.15519.

### 2,3-Dichloro-6-( $\beta$ -D-mannopyranosyl)indolo[2,3-*b*]quinoxaline ( $\beta$ -4i)

Stirring of  $\beta$ -2b (300 mg, 0.63 mmol) and 1d (123 mg, 0.69 mmol) for 1 h at 80 °C in HOAc and for 1 h at 80 °C in benzene (in the presence of PTSA) and recrystallization from EtOAc and heptane afforded  $\beta$ -3i (170 mg; 44%) as yellow to orange crystals. Starting with  $\beta$ -3i (100 mg, 0.18 mmol), 15 mL of MeOH and 0.5 mL of a 0.5 M MeOH solution of NaOMe,  $\beta$ -4i was isolated (60 mg, 75%) after stirring for 24 h as a slightly yellow solid. Mp. 323–324 °C (heptane–EtOAc);  $[\alpha]_D = -3.04$  ( $c = 0.63$ ;  $T = 22.6$  °C; DMSO);  $R_f = 0.41$  (CHCl<sub>3</sub>–EtOH = 5 : 1). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8.52$ , 8.38 (2 s, 2H, H-1, H-4); 8.30–8.23 (m, 2H, H-7, H-10); 7.68 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8,9</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>7,8</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-8); 7.38 (ddd, <sup>4</sup>*J*<sub>7,9</sub> = 0.9 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>8,9</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>9,10</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-9); 6.34 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2'</sub> = 0.8 Hz, 1H, H-1'); 5.18 (br s, 1H, OH<sub>(2')</sub>); 5.03 (br s, 1H, OH<sub>(4')</sub>); 5.02 (br s, 1H, OH<sub>(3')</sub>); 4.66 (t, 1H, OH<sub>(6')</sub>); 4.05 (br s, 1H, H-2'); 3.90–3.45 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 145.2$ , 144.4, 141.1, 138.7, 137.8, 131.5 (6 C<sub>q</sub>); 131.5 (C-8); 129.8, 128.4 (C-1, C-4); 128.8 (C<sub>q</sub>); 121.6 (C-9); 121.6 (C-10); 118.6 (C-10a); 117.7 (C-7); 83.7 (C-1'); 81.2 (C-5'); 73.6 (C-3'); 71.9 (C-2'); 66.4 (C-4'); 61.4 (C-6'). HRMS (ESI): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> ([M + H]<sup>+</sup>) 450.06180. Found: 450.06229.

### Biological studies

The screening toward antiproliferative properties was performed in accordance to the NIH protocols. The cell viability was investigated using the Neutral Red assay with subsequent measurement of the absorption at 630 nm.<sup>22</sup> Stock solutions of the test compounds were prepared using DMSO. All experiments were performed in 2 independent experiments with 4 parallel dilutions over a period of 3 days. Etoposide was used as the positive control experiment and DMSO as the negative control experiment.

### Acknowledgements

Financial support from the State of Mecklenburg-Vorpommern (UG 07068) and from the Deutsche Forschungsgemeinschaft is gratefully acknowledged.

## Notes and references

- 1 Review: G. Gribble, S. Berthel, in *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier Science, New York, 1993, vol. 12, pp. 365–409.
- 2 Isolation of staurosporin: (a) S. Omura, Y. Iwai, A. Hirano, A. Nakagawa, J. Awaya, H. Tsuchiya, Y. Takahashi and R. Masuma, *J. Antibiot.*, 1977, **30**, 275; (b) synthesis: J. T. Link, S. Raghavan, M. Gallant, S. J. Danishefsky, T. C. Chou and L. M. Ballas, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2825; (c) pharmacological activity: Y. Yamashita, N. Fujii, C. Murakata, T. Ashizawa, M. Okabe and H. Nakano, *Biochemistry*, 1992, **31**, 12069.
- 3 R. P. Maskey, I. Grün-Wollny, H. H. Fiebig and H. Laatsch, *Angew. Chem.*, 2002, **114**, 623; R. P. Maskey, I. Grün-Wollny, H. H. Fiebig and H. Laatsch, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 597.
- 4 (a) M. Hein, D. Michalik and P. Langer, *Synthesis*, 2005, **20**, 3531; (b) M. Hein, T. B. P. Nguyen, D. Michalik, H. Görls, M. Lalk and P. Langer, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 5741.
- 5 Z. Xiao, Y. Hao, B. Liu and L. Qian, *Leuk. Lymphoma*, 2002, **43**, 1763.
- 6 A. Beauchard, Y. Ferandin, S. Frere, O. Lozach, M. Blairvacq, L. Meijer, V. Thiery and T. Besson, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 6434.
- 7 M. J. Moon, S. K. Lee, J. -W. Lee, W. K. Song, S. W. Kim, J. I. Kim, C. Cho, S. J. Choi and Y. -C. Kim, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 237.
- 8 (a) S. Libnow, H. Hein, D. Michalik and P. Langer, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 6907; (b) S. Libnow, K. Methling, M. Hein, D. Michalik, M. Harms, K. Wende, A. Flemming, M. Köckerling, H. Reinke, P. J. Bednarski, M. Lalk and P. Langer, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 5570.
- 9 (a) M. Sassatelli, E. Saab, F. Anizon, M. Prudhomme and P. Moreau, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4827; (b) M. Sassatelli, F. Bouchikhi, S. Messaoudi, F. Anizon, E. Debiton, C. Barthomeuf, M. Prudhomme and P. Moreau, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 88; (c) M. Sassatelli, F. Bouchikhi, B. Aboab, F. Anizon, F. Doriano, M. Prudhomme and P. Moreau, *Anti-Cancer Drugs*, 2007, **18**, 1069.
- 10 L. Wang, X. Liu, R. Chen, *US Pat.*, 2003, US 6566341, *Chem. Abstr.* 138: 379213.
- 11 L. Wang, X. Liu, R. Chen, *WO Pat.*, 2003, WO 03051900, *Chem. Abstr.* 139: 47135.
- 12 E. Schunck and L. Marchlewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1895, **28**, 539.
- 13 (a) R. S. Varma and R. K. Pandey, *Arch. Pharm.*, 1981, **314**, 307; (b) A. Gazit, H. App, G. McMahon, J. Chen, A. Levitzki and F. D. Bohmer, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 2170; (c) A. H. Abadi, *Arch. Pharm.*, 1998, **331**, 352; (d) R. R. Mohan, R. Agarwal and V. S. Misra, *Indian J. Chem., Sect. B*, 1986, **25**, 1234; (e) J. Bergman, R. Engqvist, C. Stalhandske and J. Wallberg, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 1033.
- 14 M. C. Wamberg, A. A. Hassan, A. D. Bond and E. B. Pedersen, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 11187.
- 15 The synthesis of a 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-glycoside has been previously reported by Tolkachev and coworkers. However, the structure has not been studied by modern spectroscopic methods and could not be unambiguously confirmed: V. N. Tolkachev, M. Z. Kornveits, K. F. Turchin and M. N. Preobrazhenskaya, *Russ. J. Org. Chem.*, 1975, **11**, 1108. Following the procedure given by these authors, we failed to isolate a pure product in good yield.
- 16 J. da Silva, S. Garden and A. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2001, **12**, 273.
- 17 A. V. Ivashchenko, A. G. Drushlyak and V. V. Titov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1984, **20**, 537.
- 18 (a) J. D. Chisholm and D. L. Van Vranken, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 6672; (b) E. J. Gilbert and D. L. Van Vranken, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 5500.
- 19 (a) C. Chavis, C. De Gourcy, F. Dumont and J.-L. Imbach, *Carbohydr. Res.*, 1983, **113**, 1; (b) J. G. Douglas and J. Honeyman, *J. Chem. Soc.*, 1955, 3674.
- 20 (a) M. N. Preobrazhenskaya, I. V. Yartseva and L. V. Ektova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1974, **215**, 873; (b) M. N. Preobrazhenskaya, I. V. Yartseva and L. V. Ektova, *Nucleic Acid Chem.*, 1978, **2**, 725; (c) M. Sassatelli, F. Bouchikhi, S. Messaoudi, F. Anizon, E. Debiton, C. Barthomeuf, M. Prudhomme and P. Moreau, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 88.
- 21 G. Zemplén, A. Geracs and H. Hadácsy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1936, **69**, 1827.
- 22 E. Borenfreund and J. A. Puerner, *J. Tissue Cult. Methods*, 1984, **9**, 7.

# The First *N*-Glycosylated Indoxyls and their Application to the Synthesis of Indirubin-*N*-glycosides (Purple Sugars)

Stefanie Libnow,<sup>a</sup> Martin Hein,<sup>a</sup> Peter Langer\*<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Institut für Chemie, Universität Rostock, Albert Einstein Str. 3a, 18059 Rostock, Germany

<sup>b</sup> Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock e.V., Albert Einstein Str. 29a, 18059 Rostock, Germany

**Abstract:** The first indirubin-*N*-glycosides (purple sugars), containing a sugar moiety located at the amine-type nitrogen atom, are prepared by condensation of hitherto unknown indoxyl-*N*-glycosides with isatines.

**Key Words:** carbohydrates, heterocycles, indirubin, indol

Glycosylated indoles are of great pharmacological importance. For example, it has been shown that the natural products staurosporine, K-252d, rebeccamycin and the tjiapanazoles exhibit a strong cancerostatic activity against various human cancer cell lines.<sup>1,2</sup> Indigo, indirubin, and isoindigo are prominent molecules containing a bis-indole framework. Until recently, these compounds and their derivatives received attention mainly due to their pigment properties. Glycosylated derivatives of indigo, indirubin, and isoindigo are relatively rare. Recently, we reported<sup>3</sup> the synthesis of indigo-*N*-glycosides (blue sugars) which are present in the natural products akashine A, B and C isolated from *Streptomyces sp. GW48/1497*.<sup>4</sup> The akashines show a remarkable cancerostatic activity against various human cancer cell lines. In contrast, parent indigo is pharmacologically inactive. Moreau and coworkers reported the synthesis of isoindigo-*N*-glycosides which also possess a considerable anti-proliferative activity and kinase inhibitory potency.<sup>5</sup>

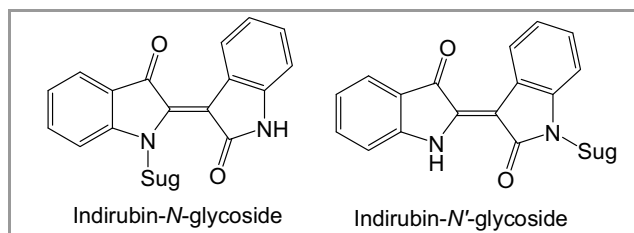
In recent years, there has been a dramatically renewed interest in indirubin and its derivatives, due to the discovery of their great pharmacological relevance.<sup>6</sup> Indirubin is the active ingredient of the traditional Chinese medicinal recipe *Danggui Longhui Wan* which has been used for a long time for the treatment of myelocytic leukemia.<sup>7</sup> Meijer and coworkers have recently shown that indirubin derivatives selectively inhibit cyclin-dependent kinases (CDKs), which represent important components of cell cycles taking place in many human tumors, and thus have a great potential for the treatment of cancer.<sup>8,9</sup>

Indirubin derivatives contain an amine- and an amide-type nitrogen atom. Recently, we reported<sup>10</sup> the first synthesis of indirubin-*N'*-glycosides (red sugars) containing a carbohydrate moiety located at the amide-type nitrogen (Scheme 1). The synthesis was carried out based on the condensation of isatin-*N*-glycosides with indoxyls. Indirubin-*N'*-glycosides

were shown to exhibit a strong anti-proliferative activity against various human cancer cell lines which is considerably higher than the activity of the simple aglycons.<sup>11</sup>

Herein, we report what is, to the best of our knowledge, the first synthesis of indirubin-*N*-glycosides (purple sugars). These molecules contain a sugar moiety attached to the amine-type nitrogen atom (Scheme 1). Our synthetic strategy relies on the synthesis of hitherto unknown indoxyl-*N*-glycosides and their condensation with isatines.

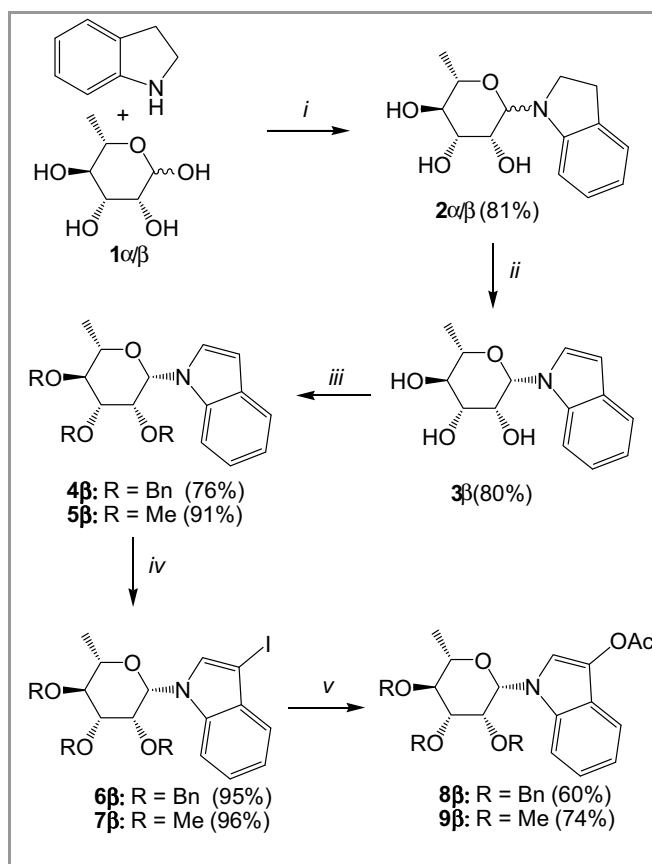
It is expected that indirubin-*N*-glycosides will exhibit a considerable activity as CDK inhibitors. In fact, the hydrogen bonds in the ATP binding site should be considerably different for indirubin-*N*- and indirubin-*N'*-glycosides.



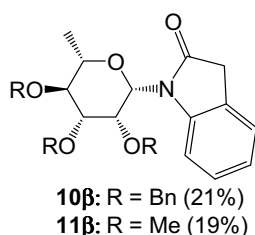
**Scheme 1.** Structure of *N*- and *N'*-glycosylated indirubins (Sug = glycosyl moiety)

The synthesis of *N*-glycosylated indoxyl derivatives is carried out as follows (Scheme 2). The reaction of L-rhamnose **1α/β** with indoline afforded **2α/β** ( $\beta:\alpha \sim 4:1$ ) which was transformed into the anomericly pure indol-*N*-glycoside **3β** by dehydrogenation (DDQ). Benzoylation and methylation of **3β** afforded **4β** and **5β**, respectively. The iodination of simple indoles has been previously reported to give 3-iodoindoles in nearly quantitative yields.<sup>12</sup> To our satisfaction, the iodination of **4β** and **5β** proceeded smoothly to give **6β** and **7β**, respectively. Due to the basic reaction conditions ( $I_2$ , NaOH, DMF), ether rather than ester protective groups had to be employed. The reaction of 3-iodoindoles **6β** and **7β** with an excess of silver acetate under mild acidic conditions resulted in formation of the desired *N*-glycosylated indoxyl-3-acetates **8β** and **9β** as colourless crystals in good yields, respectively.<sup>13</sup> The glycosylated oxindoles **10β** and **11β** were isolated as by-products (Scheme 3).<sup>14, 15</sup> The structures of all

products were established by spectroscopic studies (2D NMR). The structures of **9 $\beta$**  and **11 $\beta$**  were independently confirmed by X-ray crystal structure analysis.<sup>16</sup>



**Scheme 2.** Synthesis of glycosylated indoxyl-3-acetates **8 $\beta$**  and **9 $\beta$** . Reagents and conditions: *i*, EtOH, 20 °C, 12 h; *ii*, DDQ, dioxane, 20 °C, 12 h; *iii*, BnBr (for **4 $\beta$** ) or MeI (for **5 $\beta$** ), NaH, DMF, 0  $\rightarrow$  4 °C, 12 h; *iv*, I<sub>2</sub>, NaOH, DMF, 20 °C, 1 h; *v*, AgOAc, AcOH, 80 °C, 4 h.

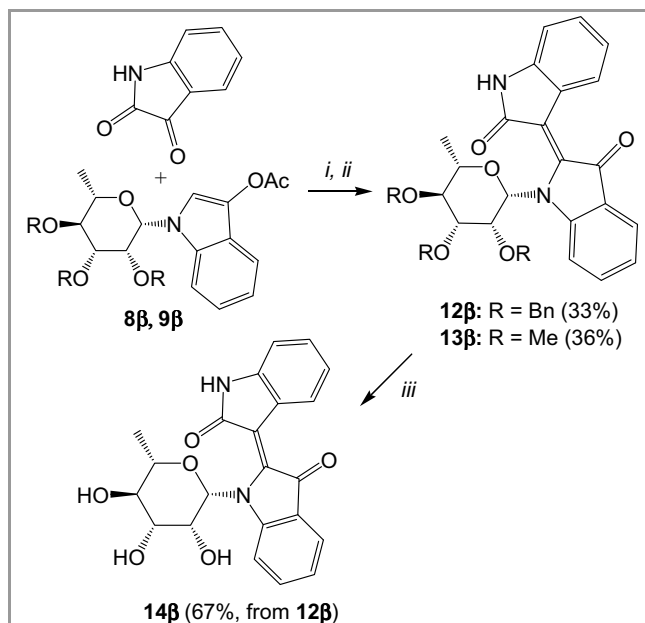


**Scheme 3.** Structure of side-products **10 $\beta$**  and **11 $\beta$** .

It was hoped that the aldol-type condensation of isatine with indoxyl-*N*-glycosides, generated in situ by deacetylation of **8 $\beta$**  or **9 $\beta$** , would result in the formation of the desired indirubin-*N*-glycosides. However, all attempts to realize this one-pot transformation, using standard conditions for the deacetylation (basic conditions: KO<sup>t</sup>Bu, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; acidic conditions: MeOH, HCl), resulted in the formation of complex mixtures. This can be explained

by the unstable nature of the products under these conditions.

We have been finally successful by application of an alternative protocol for deacetylation and isolation of the free indoxyl-*N*-glycosides. The acetyl groups of **8 $\beta$**  and **9 $\beta$**  were selectively removed under slightly basic and reductive conditions (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, dioxane, H<sub>2</sub>O).<sup>17, 18</sup> The deacetylation of the methyl-protected indoxyl-3-acetate **9 $\beta$**  was already completed after stirring for 3 h at 80 °C. The complete deacetylation of benzyl-protected indoxyl-3-acetate **8 $\beta$**  required stirring in a pressure tube at 110 °C for 2 days, presumably due to steric reasons. In both cases, the slightly yellow colored free indoxyl-*N*-rhamnoside could be detected as a fluorescent spot by TLC under UV-light. Because of the apparent instability of these compounds in the presence of air, the crude materials were directly used for the next reaction step after a short work-up using thoroughly degassed solvents under an argon atmosphere. The reaction of the crude deacetylated indoxyl-*N*-rhamnosides with isatine, in the presence of a catalytic amount of piperidine<sup>19, 20, 21</sup> resulted in the formation of the desired products **12 $\beta$**  and **13 $\beta$** , respectively, which were isolated as purple solids (Scheme 4).



**Scheme 4.** Synthesis of the deprotected indirubin-*N*-glycoside **14 $\beta$** . Reagents and conditions: *i*, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, dioxane, H<sub>2</sub>O (for **12 $\beta$** : 110 °C, 2 d; for **13 $\beta$** : 80 °C); *ii*, piperidine, benzene, 80 °C, 2 h; *iii*, BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 3.5 h.

All attempts to deprotect methylated derivative **13 $\beta$**  failed. In contrast, treatment of benzyl-protected derivative **12 $\beta$**  with BBr<sub>3</sub> resulted in formation of the desired deprotected indirubin-*N*-glycoside **14 $\beta$**  which was isolated as a purple solid in up to 67% yield.<sup>22</sup>

The structures of compounds **12 $\beta$** , **13 $\beta$**  and **14 $\beta$**  were elucidated by one dimensional (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT) and



two dimensional NMR studies (COSY, CORR, HMBC, NOESY). The (Z)-configuration of the double bond between the oxindole- and the indoxyl moiety is supported by the downfield shift observed for protons H-4' and H-2'' (due to their interaction with the carbonyl oxygen atoms). In addition, the (Z)-configured product represents the thermodynamically more stable isomer and its formation can be expected under the thermodynamic reaction conditions employed.

In conclusion, the first indirubin-*N*-glycosides (purple sugars), containing a sugar moiety located at the amine-type nitrogen atom, have been prepared by condensation of hitherto unknown indoxyl-*N*-glycosides with isatines. The preparative scope of the synthetic strategy is currently being studied. Preliminary results suggest that different isatins and *N*-glycosylated indoxyls can be successfully employed.

**Acknowledgements:** Financial support by the State of Mecklenburg-Vorpommern (scholarship for S. L.) is gratefully acknowledged.

## References

- Review: Gribble, G.; Berthel, S.; Studies in Natural Products Chemistry; Elsevier Science Publishers: New York, 1993; Vol. 12, p. 365.
- Isolation of staurosporin: a) Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275; synthesis: b) Link, J. T.; Raghavan, S.; Gallant, M.; Danishefsky, S. J.; Chou, T. C.; Ballas, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2825; pharmacological activity: c) Yamashita, Y.; Fujii, N.; Murakata, C.; Ashizawa, T.; Okabe, M.; Nakano, H. *Biochemistry* **1992**, *31*, 12069.
- Hein, M.; Nguyen, T. B. P.; Michalik, D.; Görls, H.; Lalk, M.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5741.
- Maskey, R. P.; Grün-Wollny, I.; Fiebig, H. H.; Laatsch, H. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 597.
- (a) Sassatelli, M.; Saab, E.; Anizon, F.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4827; (b) Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Messaoudi, S.; Anizon, F.; Debiton, E.; Barthomeuf, C.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 88; (c) Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Aboab, B.; Anizon, F.; Doriano, F.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Anti-Cancer Drugs* **2007**, *18*, 1069.
- Indirubin, the red shade of indigo* in editions *Life in Progress*, Meijer, L.; Guyard, N.; Skaltsounis, L.A.; Eisenbrand, G. (ed.), Station Biologique, Roscoff, 2006.
- Xiao, Z.; Hao, Y.; Liu, B.; Qian, L. *Leuk. Lymphoma* **2002**, *43*, 1763.
- a) De Azevedo, W. F.; Leclerc, S.; Meijer, L.; Havlicek, L.; Strnad, M.; Kim, S. H. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *243*, 518; b) Hoessel, R.; Leclerc, S.; Endicott, J.; Noble, M.; Lawrie, A.; Tunnah, P.; Leost, M.; Damiens, E.; Marie, D.; Marko, D.; Niederberger, E.; Tang, W.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1*, 60.
- a) Beauchard, A.; Ferandin, Y.; Frère, S.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Thiéry, V.; Besson, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6434; b) Ferandin, Y.; Bettayeb, K.; Kritsanida, M.; Lozach, O.; Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A. L.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4638; c) Ribas, J.; Bettayeb, K.; Ferandin, Y.; Garrofé-Ochoa, X.; Knockaert, M.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Mester, J.; Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A. L.; Boix, J.; Meijer, L. *Oncogene* **2006**, *25*, 6304; d) Mapelli, M.; Massimiliano, L.; Crovace, C.; Seeliger, M.; Tsai, L. H.; Meijer, L.; Musacchio, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 671; e) Wu, Z. L.; Aryal, P.; Lozach, O.; Meijer, L.; Guengerich, F. P. *Chem. & Biodiv.* **2005**, *2*, 51; f) Duensing, S.; Duensing, A.; Lee, D. C.; Edwards, K. M.; Piboonnyom, S. O.; Manuel, E.; Skaltsounis, L.; Meijer, L.; Münger, K. *Oncogene* **2004**, *23*, 8206; g) Guengerich, F. P.; Sorrells, J. L.; Schmitt, S.; Krauser, J. A.; Aryal, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3236; h) Droucheau, E.; Primot, A.; Thomas, V.; Mattei, D.; Knockaert, M.; Richardson, C.; Sallicandro, P.; Alano, P.; Jafarshad, A.; Baratte, B.; Kunick, C.; Parzy, D.; Pearl, L.; Doerig, C.; Meijer, L. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1697*, 181; i) Sato, N.; Meijer, L.; Skaltsounis, L.; Greengard, P.; Brivanlou, A. *Nature Med.* **2004**, *10*, 55; j) Meijer, L.; Skaltsounis, A. L.; Magiatis, P.; Polychronopoulos, P.; Knockaert, M.; Leost, M.; Ryan, X. P.; Vonica, C. D.; Brivanlou, A.; Dajani, R.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Greengard, P. *Chem. & Biol.* **2003**, *10*, 1255; k) Damiens, E.; Baratte, B.; Marie, D.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. *Oncogene* **2001**, *20*, 3786; l) Davies, T. G.; Tunnah, P.; Meijer, L.; Marko, D.; Eisenbrand, G.; Endicott, J. A.; Noble, M. E. M. *Structure* **2001**, *9*, 389.
- Libnow, S.; Hein, H.; Michalik, D.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6907.
- Libnow, S.; Methling, K.; Hein, M.; Michalik, D.; Harms, M.; Wende, K.; Flemming, A.; Köckerling, M.; Reinke, H.; Bednarski, P.J.; Lalk, M.; Langer, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5570.
- Witulski, B.; Buschmann, N.; Bergsträßer, U. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473.
- General procedure for the synthesis of N-glycosylated indoxyl-3-acetates*: Silver acetate (6.0 equiv.) was added to a stirred solution of 3-iodoindolylrhannoside in glacial acetic acid. The resulting suspension was stirred at 80°C for 4 hours.

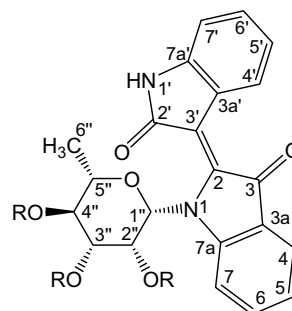
After the reaction was completed, the solution was allowed to cool to room temperature and ice water was subsequently added. The suspension was filtered and the filtrate was extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of sodium bicarbonate and with water and dried over sodium sulfate. The solution was filtered and the solvent of the filtrate was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography.

*3-Acetoxy-1-(2',3',4'-tri-O-benzyl-β-L-*

*rhamnopyranosyl)indole 8β*: Starting with **6β** (2.30 g, 3.5 mmol), acetic acid (20 mL), and silver acetate (3.50 g, 21.0 mmol), **8β** was isolated after column chromatography (heptanes/ EtOAc = 10:1 → 6:1) as colourless crystals (1.23 g, 60%), mp. = 125–126 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -24.24$  ( $c = 1.13$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.36$  (heptanes/ EtOAc = 3:1). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.66 (s, 1H, H-2); 7.54 (m, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Hetar); 7.39–7.10 (m, 18H, Hetar, Ph); 5.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-1'); 5.01, 4.73 (2d, <sup>2</sup>J<sub>Ha,Hb</sub> = 10.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.41, 4.26 (2d, <sup>2</sup>J<sub>Ha,Hb</sub> = 11.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.00 (“dd”, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 0.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-2'); 3.80–3.75 (m, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 2.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 9.3 Hz, 2H, H-3', H-4'); 3.67–3.55 (m, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 9.3 Hz, 1H, H-5'); 2.36 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>); 1.42 (d, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 6.1 Hz, 1H, H-6'). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.4 (C(O)CH<sub>3</sub>); 138.3, 138.0, 137.7 (C<sub>quart</sub>-Ph); 132.2, 130.3 (C<sub>quart</sub>-Hetar); 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5 (CH-Ph); 122.4 (CH-Hetar); 120.9 (C<sub>quart</sub>-Hetar); 120.0, 117.8 (2s, 2xCH-Hetar); 116.0 (C-2); 109.5 (CH-Hetar); 83.1, 82.9, 79.6, 76.0, (C-1', C-2', C-3', C-4'); 75.5 (CH<sub>2</sub>Ph); 75.0 (C-5'); 74.6, 72.3 (CH<sub>2</sub>Ph); 20.9 (C(O)CH<sub>3</sub>); 18.1 (C-6'). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 591 (82) [M<sup>+</sup>], 549 (20) [benzylated indoxyl-*N*-rhamnoside<sup>+</sup>], 133 (16) [indoxyl<sup>+</sup>], 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]. HRMS (EI, 70 eV): calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]) 591.26154, found 591.26148. Besides, **10β** (0.41 g, 21%) was isolated as a by-product,  $R_f = 0.23$  (heptane/ EtOAc 3:1).

- Walsh, D. A.; Moran, H. W.; Shamblee, D. A.; Uwaydah, I. M.; Welstead, W. J.; Sancilio, L. F.; Dannenburg, W. N. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1379.
- Mewshaw, R. E.; Webb, M. B.; Marquis, K. L.; McGaughey, G. B.; Shi, X.; Wasik, T.; Scerni, R.; Brennan, J. A.; Andree, T. H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2007.
- Libnow, S.; Hein, M.; Flemming, A.; Köckerling, M.; Langer, P., unpublished results.
- Pretka, J. E.; Lindwall, H. G. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1080.
- General procedure for the synthesis of indirubin-N-glycosides*: To a stirred dioxane solution of *N*-glycosylated indoxyl-3-acetate was added an aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The reaction mixture was stirred at 80 °C. After the reaction was completed, a fluorescent spot was visible on the TLC plate. Ice-water was added and the mixture was extracted by

degassed EtOAc. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and the solvent of the filtrate was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in degassed benzene and isatine (2.0 equiv.) and a catalytic amount of piperidine was added. The solution was stirred at 80 °C for 2 h. After completion of the reaction, the mixture was diluted with toluene. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column and thin-layer chromatography.



*N-(2'',3'',4''-Tri-O-benzyl-β-L-*

*rhamnopyranosyl)indirubin 12β*: Starting with **8β** (250 mg, 0.42 mmol), dioxane (5 mL) and Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (160 mg, 1.27 mmol, dissolved in 5 mL of water) and isatine (124 mg, 0.84 mmol), **12β** was isolated as a purple solid (95 mg, 33%). The purification was carried out by column chromatography (heptanes/ EtOAc = 9:1 → 4:1) and thin-layer chromatography (heptanes/ EtOAc = 3.5:1 → 1:1), mp. = 93–95 °C (heptanes/ EtOAc);  $R_f = 0.37$  (heptanes/ EtOAc = 3:1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 8.78 (dd, <sup>4</sup>J<sub>4',6'</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-4'); 8.36 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-7); 7.82 (s, 1H, NH); 7.60 (dd, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.4 Hz, 1H, H-4); 7.52 (m, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, Hetar); 7.39–6.84 (m, 15H, Hetar); 6.63 (“t”, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H, Hetar); 6.28 (“d”, <sup>3</sup>J<sub>6',7'</sub> = 7.4 Hz, 1H, H-7'); 5.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>2'',3''</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-2''); 5.56 (s, 1H, H-1''); 5.07, 4.59 (2d, <sup>2</sup>J<sub>Ha,Hb</sub> = 11.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.87, 4.62 (2d, <sup>2</sup>J<sub>Ha,Hb</sub> = 10.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.86, 4.79 (2d, <sup>2</sup>J<sub>Ha,Hb</sub> = 11.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 3.95 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2'',3''</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3'',4''</sub> = 9.5 Hz, 1H, H-3''); 3.87 (“t”, <sup>3</sup>J<sub>3'',4''</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4'',5''</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-4''); 3.31 (dq, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4'',5''</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-5''); 1.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 187.4 (C-3); 169.2, 152.2, 144.0, 140.1 (4s, C-2, C-2', C-7a, C-7a'); 139.3, 139.1, 138.8 (3s, 3xC<sub>qu</sub>Ph); 135.5 (C-6); 129.9 (C-6'); 129.1, 128.6, 128.6, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.3, 128.1, 128.1, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7 (15s, 15xCHPh); 126.9 (C-4'); 123.9 (C-4); 123.6, 122.6 (C-3a, C-3a'); 122.9 (C-5); 121.9 (C-5'); 120.4 (C-7); 112.0 (C-3'); 109.3 (C-7'); 89.9 (C-1''); 83.9 (C-3''); 79.8 (C-4''); 78.3 (C-2''); 75.4 (C-5''); 75.6, 75.3, 71.9 (3s, 3xCH<sub>2</sub>Ph); 18.2 (C-6''). MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 678 (17) [M<sup>+</sup>]; 548 (9) [benzylated *N*-rhamnopyranosyl indolone<sup>+</sup>]; 262 (83) [indirubin<sup>+</sup>]; 91 (100)

- [Bn<sup>+</sup>]. HRMS (EI, 70 eV): calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]) 678.27244, found: 678.27242
19. Buzas, A.; Mérour, J.-Y. *Synthesis* **1989**, 6, 458.
  20. Guyen, B.; Schultes, C. M.; Hazel, P.; Mann, J.; Neidle, S. *Bio. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 981.
  21. Davion, Y.; Joseph, B.; Beneteau, V.; Leger, J.-M.; Jarry, M.; Mérour, J.-Y. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 2687.
  22. *Synthesis of N-β-L-rhamnopyranosylindirubin 14β*:  
To a cooled (−78 °C) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-solution (8 mL) of **12β** (90 mg, 0.133 mmol) was added BBr<sub>3</sub> (1 M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2.0 mmol). After stirring for 3.5 h at −78 °C, an aqueous solution of sodium bicarbonate was added at −78 °C. The mixture was allowed to warm to 20 °C and was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/ EtOH = 20:1 → 5:1) to give **14β** (36 mg, 67%) as a purple solid, mp. = 148–151 °C; R<sub>f</sub> = 0.39 (CHCl<sub>3</sub>/ EtOH = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.70 (s, 1H, NH); 8.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-4'); 8.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-7); 7.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-4); 7.53 (“dt”, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6); 7.22 (“dt”, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6'); 7.08 (t, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-5); 6.90 (“t”, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-5'); 6.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-7'); 5.49 (s, H-1''); 5.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>x,OH</sub> = 5.0 Hz, 1H, OH); 4.83 (s, 1H, OH); 4.75 (s (br), 2H, H-2'', OH); 3.50–3.25 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''); 1.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>5'',6''</sub> = 5.1 Hz, 3H, H-6''). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 187.6 (C-3); 168.1 (C-2'); 153.0 (C-7a); 142.4 (C-2); 141.6 (C-7a'); 135.7 (C-6); 130.3 (C-6'); 125.6 (C-4'); 123.3 (C-4); 122.7, 121.5 (C-3a, C-3a'); 122.5 (C-5); 120.7 (C-5'); 120.5 (C-7); 112.8 (C-3'); 109.5 (C-7'); 89.6 (C-1''); 75.5, 73.7, 71.8 (C-3'', C-4'', C-5''); 71.4 (C-2''); 18.3 (C-6''). MS (EI, 70eV): m/z (%) = 408 (3) [M<sup>+</sup>]; 262 (100) [indirubin<sup>+</sup>]. HRMS (EI, 70 eV): calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> ([M<sup>+</sup>]) 408.13159, found: 408.13156.